

ANNEE 1970

THESE

N°

871

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Claude MESSICA

Né le 9 septembre 1937 à TUNIS (Tunisie)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ETUDE DE 18 CAS DE SYNDROME DE PEPPER
(Sympathoblastome avec métastases hépatiques du nourrisson)

Président : Mr. Pierre DENOIX, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Claude MESSICA

Né le 9 septembre 1937 à TUNIS (Tunisie)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ETUDE DE 18 CAS DE SYNDROME DE PEPPER
(Sympathoblastome avec métastases hépatiques du nourrisson)

Président : Mr. Pierre DENOIX, Professeur



A ma Femme

A Olivier, à Valérie

A mes Parents, ma Soeur, mon Frère

avec tout mon amour.

A mes Grands-Parents

A mes Beaux-Parents

A mes Oncles

A mes Amis

A mes Collègues.

A Monsieur le Professeur Pierre DENOIX

qui nous a fait le grand honneur de bien vouloir
présider cette thèse.

A Mademoiselle le Docteur Odile SCHWEITSGUTH

Qui m'a aidé tout au long de ce travail
en témoignage de mon admiration par le
travail qu'elle accomplit à l'Institut
Gustave ROUSSY et l'esprit dans lequel
il est fait.

Au Docteur Jean LEMERLE.

A tout le Service MILIT.

A Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

Qui nous a accueilli avec bienveillance
dans son Service.

Avec nos remerciements pour l'enseignement
qu'il nous a donné.

A Monsieur le Professeur Gabriel BLANCHER

qui nous a aidés dans une période difficile.

A mes Maîtres d'INTERNAT :

Docteur DANIEL

Docteur ELIACHAR

Docteur Jean WEILL

Docteur Jean VIGNALOU

Professeur Robert MALLET

Professeur Alfred ROSSIER

avec nos remerciements sincères
pour leur enseignement.

A mes Maîtres d'EXTERNAT :

Docteur André MONSAINGEON

Professeur Maurice DEPARIS

Professeur Marcel CACHIN

Professeur Marcel LELONG

Professeur Henri BRICAIRE

Docteur Maurice KAPLAN

Docteur Michel LANVIN.

Aux

Professeur Claude POLONOVSKI

Professeurs Agrégés Paul BERTHAUX

Géraud LASFARGUES

Michel RIBIERRE

Docteurs

Jean-Claude JOB

Jean-Loup FONTAINE

Bernard LABRUNE

Mireille LAURENT

Avec nos remerciements pour leur enseignement.

Dans cette thèse réalisée grâce aux observations recueillies dans le service de Pédiatrie de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif, nous nous proposons d'étudier une forme particulière de sympathoblastome décrite pour la première fois par PEPPER en 1901, à propos de six malades.

Cet auteur a décrit ainsi ce qu'il appelait un "sarcome congénital" survenant chez le petit nourrisson, atteignant à la fois les surrénales et le foie qui devenait très vite énorme. C'est seulement lorsque les sympathoblastomes furent individualisés qu'on y rattacha le syndrome de PEPPER et que l'on fit aussi la preuve que la tumeur surrénale était la tumeur primitive et que la tumeur hépatique était métastatique.

PEPPER dans sa description initiale notait que tous ses cas étaient congénitaux (survenus avant cinq semaines), qu'il s'agissait toujours de filles, et que la tumeur accompagnant la tumeur hépatique était toujours rétro-péritonéale.

Nous avons élargi ce cadre et nous avons inclu dans notre étude :

- les sympathoblastomes survenant chez le nourrisson de moins de un an quel que soit son sexe;
- avec métastase hépatique ,celle-ci occupant le devant du tableau clinique;
- nous y avons inclu des cas où la tumeur primitive n'était pas rétro-péritonéale.

Nous avons recherché dans la littérature les malades qui pouvaient se rattacher à ce cadre. Cette revue de la littérature est forcément incomplète. En effet, si certaines observations ont bien été publiées avec tous les détails il s'agissait en général de cas isolés; d'autres ont été retrouvées dans des publications de série qui ne détaillaient pas les observations qui nous intéressent.

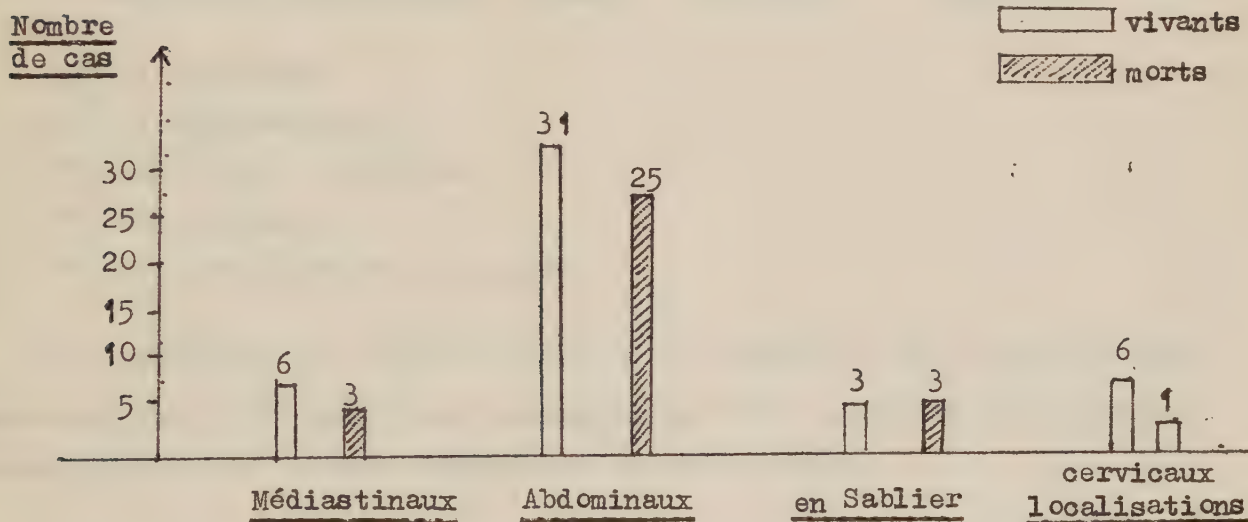
Nous avons ainsi réuni 60 cas de la littérature que nous comparerons à nos 18 observations.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons utilisé 317 observations de sympathoblastome recueillies dans le service de 1950 au 31 décembre 1968.

Ces 317 observations se répartissent comme suit :

I°) Enfants de moins de un an : 77 cas



Donc :

72°/° d'abdominaux

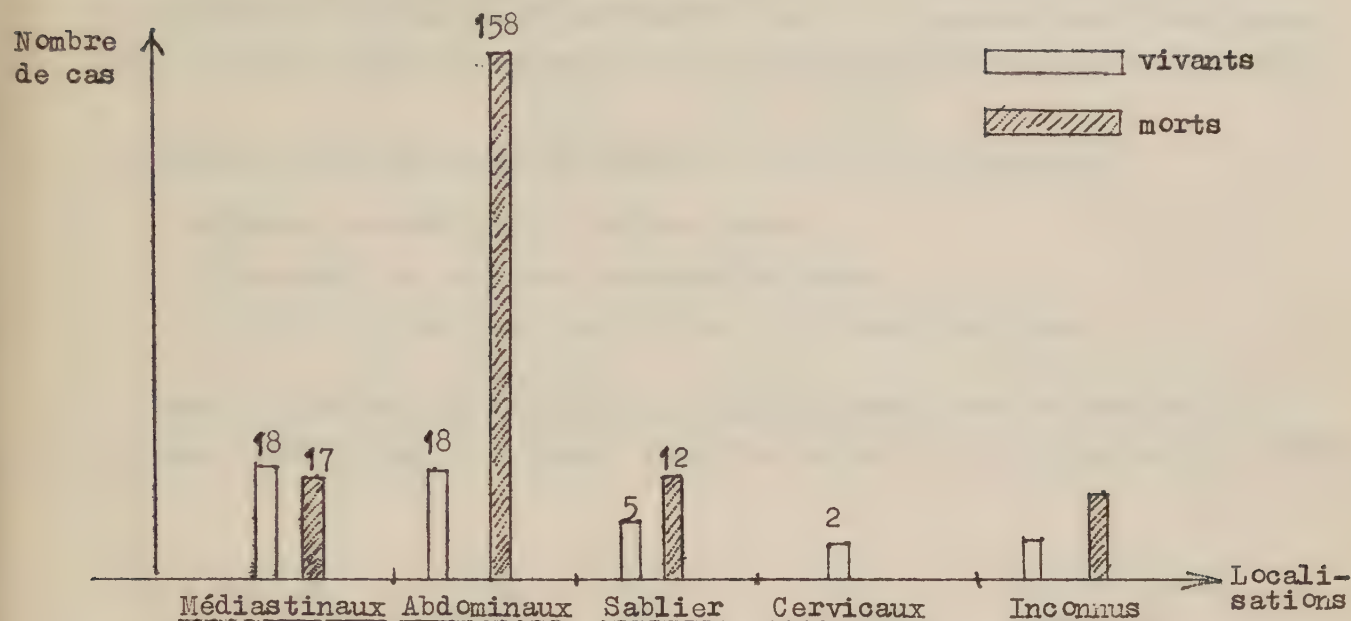
II °/° de médiastinaux

7,7°/° de sympathoblastomes en sablier

7,8°/° de cervicaux.

La survie moyenne dans cette tranche d'âge étant de 55°/°.

2°) Enfants de plus de un an : 240 cas



Donc :

73°/° d'abdominaux

14°/° de médiaestinaux

7°/° de formes en sablier

1°/° de cervicaux

4°/° de localisations inconnues.

Le pourcentage des survivants est là en moyenne de 18°/°, mais il faut remarquer que 50°/° des formes médiaestinales sont encore en vie, alors que seulement 10°/° des formes abdominales le sont encore.

D'autre part sur les 317 observations de sympathome, il est fait mention 67 fois de métastases hépatiques.

Parmi ces 67 cas de métastases hépatiques on trouve :

I.- 42 d'entre elles sont des métastases hépatiques terminales, évolution fréquente dans un tableau de généralisation métastatique. Il est d'ailleurs probable que ce chiffre est inférieur à la réalité, beaucoup d'enfants en période terminale de leur maladie ne venant pas dans le service.

2.- 7 fois, les métastases hépatiques ont été constatées d'emblée, mais ces cas ont été écartés du sujet de ce travail (enfant de plus d'un an; où métastases visibles à la surface du foie et biopsiées lors d'une laparotomie, mais n'ayant pas entraîné d'hépatomégalie clinique ultérieurement).

3.- Enfin les 18 observations faisant l'objet de ce travail.

Celles-ci seront par la suite situées :

- d'une part au sein des sympathoblastomes
- d'autre part au sein des autres métastases hépatiques.

Nous y ajoutons un malade du Pr. LELONG suivi dans le service du Pr. Ag. VIALATTE qui n'a jamais été hospitalisé à l'Institut Gustave ROUSSY.

RESUME DES OBSERVATIONS

Par convention, nous utiliserons le terme "VMA" pour désigner l'élimination urinaire des métabolites des catécholamines; le premier chiffre est celui du VMA, le second celui de l'HVA, exprimés tous deux en μg par milligramme de créatinine.

OBSERVATION N° I : MAG... Philippe, n° I2/59/3726; né le 12.5.1959.

- Découverte à l'âge de 1 mois d'une tumeur abdominale; à l'U.I.V. le rein droit est abaissé; une laparotomie montre un foie multi-nodulaire dont la biopsie affirme qu'il s'agit d'un sympathoblastome.

- Radiothérapie par un champ antéro-postérieur : 1650 rads en 25 jours et 15 séances sur la région hépatique, puis par vitamine B12 : 1000 γ tous les 2 jours en intra-musculaire poursuivie 6 mois.

- La régression de la tumeur hépatique commence 14 jours après le début du traitement et elle va se compléter et finalement le foie est noté de volume normal le 21.7.1960 13 mois après le début de la maladie.

L'enfant va être suivi ensuite régulièrement et on pourra le 4.10.62 lui faire un dosage de VMA : 6,4 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine; HVA : 8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine.

- Le 11.2.65 : 5 ans et 6 mois après le début, rechute au niveau de la tumeur primitive sous forme d'une volumineuse tumeur du flanc droit avec VMA : 7; 124 $\mu\text{g}/\text{mg}$ créatinine.

Nous remercions les services qui ont bien voulu nous confier leurs malades: Pr. LA-PLANE, Pr JULIEN-MARIE, Pr. LAURENCE, Pr. MOZZICONACCI, Pr. FANDRE (Reims), Pr. Ag. PELLERIN, Dr. MANDE, Dr J. WEILL, Dr. AUBRY, Dr. FEFFER (Evreux), Dr Le DOURNEUF (St. Brieuc) Dr. DELAITRE (Angers), Dr. MICHON, Dr. TURQUET (La Réunion), Dr VESLOT (Versailles).

On fait alors une exérèse de la tumeur qui adhère au foie qui n'est pas envahi; on laisse en place d'importantes adénopathies.

Cette intervention est suivie d'une radiothérapie : 3725 rads sur l'hémi-abdomen droit, complétée par une chimiothérapie : Endoxan et Melphalan.

Ceci n'empêche pas une généralisation métastatique osseuse et pulmonaire parenchymateuse. Décès le 7.8.65, 6 ans et 2 mois après le début de la maladie.

A la vérification on trouve une atteinte ganglionnaire : diffuse, le foie et les deux poumons envahis par des cellules tumorales.

OBSERVATION N° 2 - FAU... Eric, dossier n° 62/2142; né le 28.I.I961.

A l'âge de 1 mois, hernie inguinale récidivante puis étranglée à 2 mois; à l'intervention, on trouve un foie dur parsemé de taches pâles dont la biopsie montre qu'il s'agit de métastases d'un sympathoblastome.

Début de traitement à 3 mois à l'IGR par irradiation : 1430 rads en 28 jours par des champs hépatiques antérieur et postérieur, complétée par de la vitamine B 12.

Régression de l'hépatomégalie commence après le début du traitement et se poursuivra jusqu'à l'âge de 1 an où le foie est noté comme normal.

Mais en cours d'évolution à 6 mois, apparaissent des métastases osseuses : sous-palpébrales bilatérales, fémorales bilatérales, tibia gauche, bassin, crâne, 1er métacarpien.

Elles sont traitées par irradiation (sur crâne et fémur gauche) et surtout chimiothérapie (caryolysine, chloraminophène et puis cyclophosphamide) qui entraîne une stabilisation des lésions à l'âge de 20 mois.

En Octobre 1962, apparition de calcifications sus-rénales droites.

Biopsie hépatique à 2 ans et 5 mois (mais 1963) ne montre pas de tumeur.

En Novembre 1964 (3 ans 10 mois) ablation d'un nodule du maxillaire supérieur (Fr.CACHIN) : ganglioneurome pur.

Suivi régulièrement; HVA et VMA normaux.

Excellent état général : U.I.V. normale; squelette normal.

Au 16.6.69 : 8 ans 3 mois de recul. Enfant normal.

OBSERVATION N° 3 - PI... Philippe, né le 27.12.61

(Services du P^r LELONG et du P^rAg. VIALATTE).

- à Un mois $\frac{1}{2}$ on note un abdomen tendu
- à 2 mois $\frac{1}{2}$, il est opéré d'une hernie étranglée et à l'intervention on découvre un gros foie.
- Une ponction-biopsie montre des cellules métastatiques compatibles avec le diagnostic de sympathoblastome.
- V.M.A. : 29; 37; puis I69, 289.
- U.I.V. : refoulement vers le bas du rein gauche.
- Le 31.3.62 : début de traitement par la vitamine B12 (1000 γ tous les 2 jours en intra-musculaire. Aura aussi 3 transfusions).
- Dès le 12.4.62 le foie commence à diminuer et revient à un volume normal en Juillet 1962.
- En Juillet 1962 apparaissent des calcifications sus-rénales gauches.
- En Juillet 1966, on arrête le traitement par la vitamine B12.
- En Décembre 1969, le recul est de 8 ans.

OBSERVATION N° 4 - CON... Paola - dossier I2/63/5684; née le 11.7.63.

Découverte en Octobre 1963 d'une énorme tumeur hépatique; à l'UIV le rein gauche est refoulé vers le bas et en avant.

VMA : 450, I37.

- Le traitement comporte 250 rads en 10 jours sur le foie par un champ antérieur, associé à de la vitamine B 12.
- La régression de l'hépatomégalie commence 10 jours après le début du traitement, mais au même moment apparaît une ecchymose palpébrale gauche qui va disparaître spontanément.

- Les VMA ne baissent pas (490; 332 en Janvier 1964, à 6 mois).
- En Janvier 1964, cyclophosphamide 400 mg/jour pendant 7 jours.
- En Février 1964, à nouveau ecchymose palpébrale supérieure gauche et décollement périosto-fémoral droit tandis que la régression de l'hépatomégalie s'arrête.
- Traitement par rayons : 1000 rads sur le fémur et 1300 rads sur l'abdomen en 13 jours.
- Le foie commence à diminuer de volume et les VMA descendant progressivement.
- En Mai 1964 (10 mois) le foie et les VMA sont normaux; les lésions osseuses ont disparu.
- Enfant suivi régulièrement : excellent état clinique, U.I.V. normale, V.M.A. normaux.
- Au II.12.69 : 6 ans de recul.

OBSERVATION N° 5 - MA... Christine; n° 12/64/1412 née le 4.1.64.

On découvre à la naissance une énorme hépatomégalie, U.I.V. : discret abaissement du rein gauche qui est écarté de la ligne médiane; VMA : 760.

- A l'âge de trois semaines, début de traitement : reçoit deux séances de radiothérapie (264 rads) et une injection de Cyclophosphamide mais décès deux jours après le début du traitement dans un tableau de défaillance cardio-respiratoire.

- A la vérification, sympathoblastome de la surrénale gauche avec métastases de la totalité du foie (940 grammes) et de la surrénale droite.

OBSERVATION N° 6 - SAV... Frédéric; n° 12/64/5452; né le 13.2.64

- Découverte en juin 1964 (4 mois $\frac{1}{2}$) d'un gros foie - U.I.V. : rein gauche déplacé en dehors; VMA 590; 560.

Absence presque totale de gammaglobulines - moelle osseuse non envahie.

- Début de traitement le 20.7.64 (5 mois $\frac{1}{2}$): 1970 rads sur le foie par un champ antérieur, puis un champ antérieur et postérieur ensuite, en 12 jours.

- Début de la régression de l'hépatomégalie 16 jours après le début du traitement ; de même les VMA baissent après une semaine de traitement.

- Une semaine après le début du traitement apparition d'un purpura thrombopénique qui va régresser en une semaine.

- En Janvier 1965 (7 mois après le début du traitement), l'état général est excellent, le VMA est normal.

- En Avril 1967, apparition de calcifications supra-rénales gauches et peut-être supra-rénales droites.

- Au 31.12.69 : excellent état général: 5 ans $\frac{1}{2}$ de recul.

OBSERVATION N° 7 - BAU... Daniel N° 12/65/5489; né le 30.1.65

- Découverte à l'âge de 4 mois d'un énorme foie.

U.I.V. : les deux reins sont abaissés avec calcifications dans l'aire du rein droit et de la surrénale gauche. VMA 1009; 310.

Squelette normal; moelle non envahie.

- Début du traitement : le 6.8.65 (6 mois) par radiothérapie : 1000 rads du 6.8. au 18.8. sur le foie par deux champs latéraux.

Après deux séances de radiothérapie, diminution du volume du foie et baisse des VMA.

A partir du 28.8. : cyclophosphamide 50 mg 3 fois par semaine puis à partir du 12.12.65 Vincristine et Endoxan alternés une fois par semaine jusqu'en juillet 1967.

- Apparition le 30.9.65 d'un hématome de la paupière supérieure gauche, le 30.11.65 d'un nodule osseux sous-orbitaire droit et le 2.12.65 de lésions radiologiques du frontal et du fémur gauche.

- Sans autre traitement les lésions vont se stabiliser et le 1.6.66 le foie et le taux de VMA sont normaux.

- Suivi régulièrement; bon état clinique et en Juillet 1969, 4 ans et 1 mois de recul.

OBSERVATION N° 8 - KUG... Julia

n° I2/65/8299; née le 26.II.65.

- Découverte à l'âge de 7 jours d'une masse lombaire gauche; il n'y a pas alors de gros foie.

- VMA : I3, 5 - U.I.V. : rein gauche abaissé et dévié avec calcifications supra-rénales gauches.

- A l'âge de 15 jours, ablation de la tumeur avec l'uretère et le rein gauche; le foie est truffé de métastases, la tumeur pèse 80 grammes : l'histologie montre qu'il s'agit d'un sympathoblastome.

- Après l'intervention, le foie va commencer à augmenter de volume et à 1 mois il atteint la fosse iliaque droite : les VMA sont montés à I270 ; 382.

- Le 22.I2.65 à l'âge de 1 mois, début de la radiothérapie : (I000 rads en 12 jours et 5 séances sur l'hémi-abdomen droit par un champ antérieur) associée à la Cyclophosphamide I5 mg par jour pendant 10 jours.

- 15 jours après le début du traitement le foie commence à diminuer de volume et les VMA à baisser, mais il survient une infection pulmonaire traitée par antibiotiques et corticoïdes et après une amélioration clinique, l'enfant va décéder brutalement le 7.2.66 dans un tableau de collapsus.

- A la vérification, on trouve un foie presque entièrement tumoral avec une surrénale droite tumorale et hémorragique pouvant faire penser que le décès est dû à une insuffisance surrénalienne aigue.

OBSERVATION N° 9 - MEU... Bruno

n° I2/66/4I73; né le 23.4.65

- Découverte à l'âge de trois mois d'un gros foie (7/65)

- U.I.V. : rein gauche abaissé - VMA : 730; 230.

- Squelette normal.

- La laparotomie montre une hépatomégalie portant surtout sur le lobe droit, on ne voit pas de tumeur primitive; l'histologie ne retrouve pas de structure hépatique reconnaissable, toute la pièce étant envahie par du tissu tumoral de type sympathoblastome.

- Le traitement est commencé aussitôt (3.8.65) : chimiothérapie seulement tous les deux jours cyclophosphamide intra-musculaire (25 mg puis 40 mg, puis 50 mg) avec 500 gamma de vitamine B I2. Le traitement sera prolongé d'août 1965 à octobre 1966.

- La diminution de l'hématomégalie aurait été immédiate.

Nous avons vu pour la première fois en consultation cet enfant en juin 1966. Il avait un examen clinique normal, les VMA étaient à 28; 40.

- En Octobre 1966, apparaissent des calcifications pré-aortiques au niveau de D I2 et L I.

- En Juillet 1969, l'enfant va bien, le recul est de 4 ans.

OBSERVATION N° IO - LIF... David.

n° I2/66/7980 né le 17.8.66.

- Découverte à 7 mois d'une hématomégalie.

- U.I.V. : rein gauche abaissé; VMA : I83, 340.

- Squelette normal; moelle non envahie.

- Début du traitement le 2.I2.66 : IO30 rads sur le foie en 8 jours et 4 séances.

- Le foie commence à diminuer 6 jours après et les VMA baissent.

- Le 22.I2 : début de la chimiothérapie : Vincristine - Cyclophosphamide alternée une fois par semaine jusqu'au I2.4.67.

- Mais en Février 1967, apparition de tuméfactions frontales, d'une exophtalmie gauche, d'un hématome orbitaire droit, puis d'une rechute de l'hépatomégalie, d'une dissémination osseuse et d'une métastase ganglionnaire médiastinale.

- Echeo des nouveaux essais de radiothérapie et décès le 6.7.67.

- A la vérification on trouve un énorme foie avec des petits nodules ratatinés et des métastases fraîches; il existe une tumeur surrénale bilatérale et d'innombrables métastases osseuses.

OBSERVATION N° II - PRE... Patricia n° I2/66/8575 née le 16.5.66

- Découverte à 6 mois d'une tumeur abdominale - VMA : 370, 405;

UIV : discret abaissement du rein gauche.

- Moelle non envahie.

- Squelette normal.

- La laparotomie montre un foie dur parsemé de taches blanchâtres et à gauche au-dessus du rein une masse rétro-péritonéale de la taille d'une mandarine; l'histologie montre que le foie est massivement envahi par un tissu tumoral sympathoblastique.

- On commence le 30.II.66 une chimiothérapie comportant 30 mg de cyclophosphamide et 1000 gamma de vitamine B 12 tous les jours pendant 12 jours.

- L'enfant est adressée à l'I.G.R. le 2I.I2.66 et la radiothérapie commencée le 23.I2 : 1000 rads sur le foie en 4 séances et 8 jours au Bétatron par deux champs latéraux droits et gauches.

- Le 6.I.67 on reprend la chimiothérapie alternée : Cyclophosphamide Vincristine une fois par semaine.

- C'est seulement un mois après le début de la radiothérapie que le foie commence à diminuer de volume.

- La chimiothérapie doit être arrêtée de février à avril 1967 du fait d'une leucopénie et d'une aréflexie tendineuse et d'un ptosis témoignant d'une intoxication par la Vincristine. La cyclophosphamide est reprise seule ensuite.

- En Mars 1967, le foie est considéré comme normal; les VMA sont sub-normaux : 2I, 43.

- En novembre 1967, une artériographie et une lymphographie ne mettent plus en évidence de tumeur primitive.

- En Juin 1969 l'examen clinique est normal; le VMA normal, le recul est de 2 ans $\frac{1}{2}$.

P.S. - Cette observation a été publiée par les Drs DELAITRE, TESTARD, MIGNEN, GROSIEUX et COLLIN dans Quest-Médical, 22, 1068-1070-1969.

OBSERVATION N° I2 - GEN... Christophe n° I2/67/52 né le II.I2.66

- Dès la naissance, on constate que l'enfant a un gros ventre.
- Il est hospitalisé à 10 jours avec en outre un syndrome hémorragique avec thrombopénie à 50 000 plaquettes.
- L'U.I.V. : abaissement des deux reins.
- V.M.A. : 250; 65
- Moelle : envahie par des cellules de type extra-hématopoïétique
- Le traitement est commencé le 3.I.67 : 1000 rads en 10 jours et 5 séances de Bétatron par 2 champs latéraux suivi d'une chimiothérapie alternée : cyclophosphamide - Vincristine.
- Les VMA diminuent dès le I3/I/67 et le foie à partir du 23.3.67.
- En Avril 1967 infection pulmonaire sévère nous forçant à arrêter la chimiothérapie 4 mois.
- En Juillet 1967, l'examen clinique est normal; les VMA à I3; 3I.
- En Octobre 1967, l'exploration chirurgicale trouve un foie sans métastase visible; on enlève la tumeur primitive rétro-péritonéale gauche de la taille d'une grosse prune.
- L'examen histologique retrouve dans la tumeur primitive des aspects de ganglioneurome nature et de neuroblastome et dans le foie aucun aspect tumoral.
- La chimiothérapie est arrêtée en décembre 1967.
- Mais le 22.3.68, annoncée par une remontée des HVA à 84, apparaît une ecchymose orbitaire droite puis une exophtalmie.
- Malgré une radiothérapie (2500 rads sur l'orbite, puis sur la totalité du crâne) et de nombreuses chimiothérapies (Endoxan, Natulan), se produit une aggravation avec cécité, disséminations osseuses, adénopathies cervicales et l'enfant meurt le 3.9.68, 21 mois après le début de sa maladie.

OBSERVATION N° I3 - SAR... Lebahon, Abel, n° I2/67/2700 né le 25.2.67.

- Malade de race noire, originaire du Dahomey.
- Dès la naissance, la mère remarque que son enfant a "le ventre dur"
- A un mois, découverte d'une hépatomégalie et d'une tumeur palpable rétro-péritonéale gauche.

- U.I.V. : rein gauche abaissé jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure.
- VMA : 55, 70 puis 197; 264.
- Squelette normal.
- Moelle : envahie par des cellules métastatiques extra-hématopoïétiques.
- Hépatographie : montre un gros foie, ni lacunaire, ni déformé.
- Le traitement est commencé le 16 Avril 1967 : chimiothérapie comportant une injection alternée une fois par semaine de Cyclophosphamide et de Vincristine. Elle sera poursuivie jusqu'au 13.7.67.
- Le foie va commencer à diminuer de volume 12 jours après le début du traitement.
- Les VMA vont revenir à la normale le 24.4.67 et l'examen clinique est normal le 15.6.67.
- Le 30.II.67 : exploration chirurgicale montre un foie de volume normal recouvert de cicatrices blanchâtres et une tumeur surrénalienne gauche dont l'exérèse est faite facilement.
- L'examen histologique ne retrouve aucune cellule tumorale ni dans le foie, ni dans la tumeur primitive.
- Retourne au Dahomey en Mars 1968. Recul d'un an. Sans nouvelles depuis.

OBSERVATION N° 14 - BOR... Isabelle n° 12/67/8514; née le 17.8.67.

- Découverte à 4 mois d'une hépatomégalie.
- VMA : 1351; 649, Spot-test (+)
- U.I.V. : rein gauche abaissé et déplace en dehors
- Squelette normal.
- Moelle : non envahie.
- Le traitement est commencé le 12.12.67 comportant :
 - . Une radiothérapie : 1000 rads en 10 jours et 4 séances par 2 champs matéraux sur le foie.
 - . Une chimiothérapie : cyclophosphamide - Vincristine alternée jusqu'en avril 1968; interrompue 15 jours en janvier du fait d'une thrombopénie.

- Les VMA et l'hépatomégalie vont commencer à diminuer trois semaines après le début du traitement et en avril 1968 l'examen clinique et les VMA sont normaux.

- En Mai 1968 : exploration chirurgicale qui montre un lobe gauche du foie couvert d'aspects cicatriciels; pas de trace de la tumeur primitive; l'examen histologique d'un fragment hépatique ne montre pas de cellules tumorales.

- En Novembre 1969 : l'examen clinique est normal; le recul est de 2 ans.

OBSERVATION N° I5 - MAR... ^Bruno n° I2/68/3639, né le 16.2.68.

- Découverte à 4 mois d'un gros foie atteignant la fosse iliaque droite.

- Spot-test (+); VMA : 190, 465.

- U.I.V. : les deux reins sont refoulés en arrière.

- Le squelette est normal.

- La moelle n'est pas envahie.

- Scintigraphie hépatique : fixation nulle au niveau de la partie inférieure de la masse et une imprégnation hépatique hétérogène.

- Le traitement est commencé le 14.6.68 comportant une radiothérapie hépatique (750 rads en 6 jours et trois séances) et une chimiothérapie alternée; Cyclophosphamide et Vincristine alternés poursuivis jusqu'au 7.II.68.

- Le foie va diminuer dès la première séance de radiothérapie et les VMA une semaine après le début du traitement sont à la limite supérieure de la normale (25, 54).

- Le 24.9.68, l'examen clinique, les VMA sont normaux et l'enfant subit une exploration chirurgicale qui retrouve la tumeur primitive de la taille d'une cerise dans la région du tronc coeliaque. Un ganglion pathologique sus-jacent et un foie truffé de plages banchâtres.

- L'examen histologique montre un aspect caractéristique de neuroblastome dans la tumeur primitive et une fibrose de type cicatriciel avec quelques petits îlots neuroblastiques dans le foie.

- Cette intervention est suivie d'une radiothérapie sur la région du tronc coeliaque où la dissection a été difficile.

- Le 23.IO.68 remontée de l'HVA à IOI et le 7.II.68 apparition d'une exophtalmie droite suivie d'atteinte de l'humérus droit malgré un changement de chimiothérapie (Caryolysine).

- L'état général va s'aggraver, une anémie importante va s'installer et l'enfant meurt chez lui dans un tableau de généralisation métastatique osseuse et ganglionnaire en janvier 1969.

OBSERVATION N° I6 - HAD... Franck

n° I2/68/5283 né le 12.3.68

- Découverte à 5 mois d'un gros foie avec hypoglycémie

- VMA : 719; 1184, spot-test (+)

- U.I.V. : rein droit refoulé vers le bas avec une masse visible sur la radio sans préparation au-dessus du pôle supérieur du rein droit, de la taille d'une mandarine.

- Squelette normal; nodule sous-cutané du mollet droit dont la ponction ramène des cellules métastatiques type sympathoblastome.

- Moelle normale.

- Le traitement est commencé le 2.9.69 : radiothérapie par un champ antérieur et un champ postérieur englobant la tumeur primitive et la partie droite de la tumeur; 2000 rads en 18 jours; associée à une chimiothérapie Vincristine-Cyclophosphamide vite arrêtée du fait d'une thrombopénie et remplacées par de la vitamine B 12.

- Mais ce traitement n'entraîne ni régression de l'hépatomégalie ni du taux des VMA qui sont encore à 783, 1297 le 8.IO.68.

- Le 8.IO.68 reçoit à nouveau 1000 rads par deux champs latéraux sur le foie en 8 jours.

- Le foie va commencer de diminuer de volume le 31.IO.68 et les VMA vont baisser en décembre 1968.

- En Mars 1969 le foie a une taille quasi-normale et les VMA sont à des chiffres normaux (15; 25).

- Le 20.4.69 : exploration chirurgicale qui permet de faire l'exérèse de la tumeur primitive avec le rein droit et qui constate un foie truffé de cicatrices blanchâtres.

- L'examen histologique retrouve du neuroblastome dans la tumeur primitive et de la fibrose sans tumeur dans le foie.

- En Décembre 69, l'examen clinique est normal, le recul est de 1 an 4 mois. Les VMA sont normaux.

OBSERVATION N° I7 - HEB... Claudine n° I2/68/7459; née le 3.II.68

- Découverte à 15 jours d'une hépatomégalie atteignant la fosse iliaque droite.

- U.I.V. : déviation discutable en dehors du rein droit.

- Spot-Test (+); VMA : 393; I32.

- Moelle : envahie.

- Admis à l'I.G.R. le 2I.II.68 où elle reçoit en 8 jours 1000 rads au Bétatron 23 mev par deux champs latéraux droit et gauche sur le foie ceci associé à une chimiothérapie alternée Vincristine-Cyclophosphamide.

- Le I2/I2 on constate un syndrome de Claude-Bernard-Horner et une masse cervicale gauche passée inaperçue jusque là est en fait la tumeur primitive. 15 jours après le début du traitement le foie commence à diminuer.

- Le I3.2.69 : la tumeur cervicale n'est plus palpée, le foie a un volume normal; les VMA sont à des taux 8, I4.

- En Juin 1969, l'exploration chirurgicale note un foie parsemé de zones blanchâtres fibreuses. On ne trouve pas de tumeur abdominale.

- L'histologie ne retrouve pas de cellules tumorales dans le foie, en Décembre, l'examen clinique note seulement le syndrome de Claude-Bernard-Horner qui persiste, le recul est d'un an. Le VMA est normal.

OBSERVATION N° I8 - DEK... Christophe n° I2/69/I980 né le I8.2.69.

- Dès la naissance, mauvais état général avec radio pulmonaire anormale traité comme une infection néo-natale; on note une tache irienne gauche de 2 mm de diamètre.

- Le foie commence à augmenter de volume 7 jours après la naissance et le I8.3 l'enfant est admis à l'I.G.R. :

. énorme foie

- U.I.V. peut-être considérée comme normale.
- Radio du thorax ; opacité caractéristique d'une tumeur thoracique neurogène.
- VMA : 456; 205.
- Moelle non envahie.
- Reçoit 2 séances de radiothérapie sur le foie par 2 champs latéraux (350 rads au total) et une injection de Vincristine; décès dans un tableau de défaillance respiratoire le 27.3.69.
- A la vérification, outre la tumeur thoracique gauche, on retrouve une miliaire tumorale disséminée atteignant :
 - . le foie où il n'existe plus de parenchyme normal
 - . les deux surrénales
 - . les deux reins.

Nous allons maintenant présenter sous forme de tableaux les observations de la littérature.

AUTEURS	AGE	P. PRIMITIVE	METASTASES (autres que le poumon)	TRAITEMENT	RESULTATS	OBSERVATIONS
BODIAN (1)	3 heures	?		vit. B I2	V. 7 ans $\frac{1}{2}$	
(2)	5 mois	Surrénale droite		vit. B I2	V. 4 ans	
(3)	4 mois	Surrénale Cr.	Nodules s/cutan.	vit. B I2 Px 850 r	V. I an	
(4)	3 mois	Abdominale ?		Rxthérapie vit. B I2	DCD à I4 mois	Décès avec métastases osseuses.
(5) Cités par BODIAN (6 et 7) LIGHTWOOD	4 mois	?	Maxillaire inférieur Dt.	vit. B I2	V	HVA:4Img/24 h.
(6)	2 jours	?		vit. B I2	V. 6 mois	HVA=2Img/24 h. retour à la nle après Tt.
(7)	3 semaines	?		vit. B I2 Rxthérapie	V. recul trop court)	
GOLDRING(8)	6 mois	Surrénale	Reins Squelette	Chirurgie Rxthérapie	V. 24 mois	
KEEGAN (9)	2 mois $\frac{1}{2}$	Surrénale		Chirurgie Rxthérapie	V. 23 mois	
PREPSE (10) (11) (12) (13) (14)	5 malades de moins de 8 mois	?		Rxthérapie	Survie des 5 enfants supérieure à I4 mois; tous V.	2 autres malades avec meta-hepatique isolée meurent, mais leur âge n'est pas précisé.
(15)	5 mois	?	Moelle envahie	Rxthérapie Methotrexate	V. 9aans	
THURMANN (16)	2 mois	Abdominale ?	Ganglions rétro-péritonéaux	Rxthérapie Cyclophosphamide.	V. I5 mois	

AUTEURS	AGE	P. PRIMITIVE	METASTASES (autres que le foie)	TRAITEMENT	RESULTATS	OBSERVATIONS
KING (17)	N.Né	?	Nodules s/cutanés	0	V. 8 ans	
DARGEON (18)	1 mois	Surrénal G.		Rx:thérapie Methotrexate P32 Moutarde azotée	V. 14 ans	à 8 ans:ablation d'un épithélioma baso-cellulaire de la joue.
JAMES (19)	N.Né	Médiastin Dt	Nodules s/cutanés	0	V. 5 ans	
JAMES (20)	3 semaines	Abdominal ?	Moelle envahie	Rx:I500R/abdomen Cyclophosphamide Vincristine al- ternés.	V. 13 mois	
SCHNEIDER(21)	N.Né	Surrénal G.	Moelle envahie Surrénale droite	Vincristine	DCD à 7 sem.	
(22)	N.Né	Surrénal Dt	Moelle envahie Nodules s/cutanés	Vincristine	DCD à 6 sem.	
(23)	N.Né	Surrénal G.	Nodules s/cutanés ganglions médias- tin.	Rx Purinethol	DCD à 3 sem.	
Cités par (24)- SCHNEIDER 38						
-MOORE (24)	N.Né	Deux surrénales		0	DCD 19 jours	
-WEINBERG(25)	N.Né	Deux surrénales	Pancréas Cerveaux Vaisseaux cardia- ques. Rate Moelle envahie	0	DCD à 1 h.	
-BRODY (26)	N.Né	Surrénal G.		0	DCD à 4 j.	Jumeau
-BECK (27)	3 semaines	Surrénal Dt.		Rxthérapie	V. 6 ans	
-Komyandjian (28)	N.Né	2 surrénales		0	DCD	Malformations multiples
-FALKENBURG (29)	N.Né	Surrénale Drte	Plèvre méninges surrénale G.	0	DCD à 5 j.	

AUTEURS	AGE	P. PRIMITIVE	MÉTASTASES (autres que le foie)	TRAITEMENT	RÉSULTATS	OBSERVATIONS
- OBERKIRCHER (30)	N. Né	Surrénale Dte		0	DCD	
- KRUSE (31)	3 semaines	?	Nodules s/cutanés	Rxthérapie	DCD à 4 ans $\frac{1}{2}$	
- HORN (32)	N. Né	Abdominale ?		Chirurgie	DCD à 10 mois	
- OLSEN (33)	N. Né	?		Rxthérapie	V 6 ans $\frac{1}{2}$	
- STRASS (34)	N. Né	Surrénal Dt.	Surrénale G.	0	DCD 1 jour	Placenta envahi
- UHLMANN (35)	5 jours	Surrénale bilatérale	Nodules s/cutanés	Rxthérapie	DCD à 4 ans $\frac{1}{2}$	Apparition retardée de métastases osseuses.
(36)	N. Né	Surrénale Dte		Rxthérapie	V. 12 ans	
(37)	1 semaine		Nodules s/cutanés	Rxthérapie	DCD brutale- ment à 3 m.	Bonne répon- se au trt. DCD fausse route.
(38)	3 mois	?		Rxthérapie (4200 R)	V. 3 ans	
FARBER (39)	6	?		Rxthérapie	5 enfants V 15 ans le 6è V: survie ?	Farber: 7 pep- per sur 217 malades.
(40)	enfants					
(41)	au-dessous					
(42)	de 1 an.					
(43)						
(44)						
(45)	1 mois	?		Rxthérapie	DCD	Apparition re- tardée de métast. osseuses
BRETT (46)	N. Né	?		Vitamine B 12	V. 17 mois	IMA: 17, 4mg/24h
CATTAFAVA (47)	3 mois	Surrénale		Chirurgie Rx (1) 3500 r (2) 1600 r Cyclophosphamide Methylhydrazine Vincristine Vit. B 12	DCD à 15 m.	

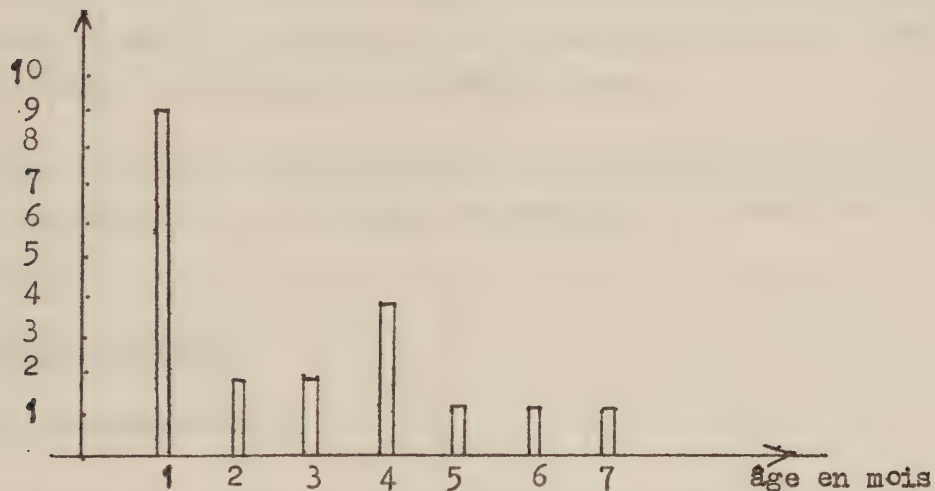
AUTEURS	AGE	P. PRIMITIVE	METASTASES (autres que le foie)	TRAITEMENT	RESULTATS	OBSERVATIONS
(48)	3 mois	Surrénale		vit. B I2	DCD à 5 mois	
(49)	4 mois	Surrénale		Chirurgie Rxthérapie Vit. B12, Cyclophosphamide	V. 38 mois	
(50)	3 mois	Surrénale	Squelette	Chirurgie Rxthérapie vit. B I2	DCD après 2 ans	
(51)	11 mois	Surrénale		Chirurgie	DCD après 3 mois	
(52)	10 mois	Médiastin		Chirurgie Rxthérapie Dannomycine Endoxan	V. 36 mois	VMA: 8, 2mg/24 h
(53)	5 mois	Surrénale		Chirurgie Rxthérapie Dannomycine BI2: endoxan	DCD après 8 mois	VMA: 53mg/24 h
REILLY (54)	3 mois	Médiastin	Squelette ++	Chirurgie T. primitive Moutarde azotée Exthérapie - foie	5 ans 5 m.	2 poussées de métas osseuses guéries.
EVANS (55)	1 an	Médiastin	Nodules s/cutanés	Rxthérapie Endoxan- Vincristine	V. 16 mois	
(56)	1 an	Surrénale	Moelle envahie	Rxthérapie Endoxan Vincristine	V. 16 mois	
GIRAUD (57)	6 semaines	Abdominal	Deux surrénales		DCD	
CALABRE LONIMER LESNE (58)	1 mois 1 ou 2 mois "	Abdominal Deux surrénales "		O O O	DCD DCD DCD	

ETUDE SYNTHETIQUE DE NOS 18 OBSERVATIONS

Nous étudierons d'abord les éléments du diagnostic de la maladie, puis son évolution avec la thérapeutique.

REPARTITION

- 1°) Selon le sexe : les 18 cas de notre service comprennent :
- 11 garçons et 7 filles, donc il n'y a pas de différence significative.
- 2°) Selon l'âge : cette étude est beaucoup plus intéressante :



- Nous voyons donc qu'il s'agit d'une maladie du petit nourrisson puisque tous les cas sauf un surviennent avant le 6^e mois.
- D'autre part la moitié des cas de notre série (9 cas) ont commencé avant l'âge de 1 mois.
- Sur ces 9 malades, nous pouvons même affirmer pour 5 d'entre eux (cas 8, 11, 13, 18, 18) que la tumeur était congénitale, l'abdomen anormal ayant été noté dès la naissance ou dans la première semaine de la vie.

- Dans la littérature, on retrouve à peu près la même proportion :
28 malades sur 60 ayant moins d'un mois au début de la maladie,
agés ayant II mois.

LE TABLEAU CLINIQUE INITIAL

I - Les signes de début :

- Dans la plupart des cas (14 fois), le signe qui a attiré l'attention a été la découverte par la famille ou à l'occasion d'un examen systématique d'une augmentation de volume de l'abdomen due à l'hépatomégalie.
- Deux de nos malades (n° 2, 3) avaient été hospitalisés pour une hernie inguinale, récidivante chez l'un, étranglée chez l'autre.
- L'un (n° 18) avait dès la naissance un mauvais état général avec oedèmes qui avaient été mis sur le compte d'une infection néo-natale.
- Un autre (n° 8) avait eu comme symptôme initial une masse lombaire gauche avec un foie normal à ce moment. Deux semaines plus tard le foie avait augmenté de volume et atteignait la crête iliaque.
- L'un d'eux enfin (n° 12) avait dès les premiers jours de la vie, outre l'hépatomégalie un syndrome hémorragique qui avait été la cause de la consultation.

II - L'examen clinique

I°) L'hépatomégalie :

Elle est dans toutes les observations au premier plan et c'est elle qui confère à cette maladie son originalité sur le plan clinique.

Elle a certains caractères particuliers que nous allons préciser :

- . Le plus important est sa rapidité d'installation.

Elle augmente aux différents examens et nous avons vu (cas n° 8) qu'en 15 jours elle était non seulement apparue, mais avait atteint

la crête iliaque. Sa rapidité d'installation et les troubles qu'elle peut entraîner du fait même de son volume sont la raison pour laquelle le traitement doit être entrepris le plus rapidement possible.

Le poids de l'enfant est un bon reflet de cette croissance rapide : en 10-15 jours ces enfants peuvent prendre jusqu'à 500 grammes.

. L'hypertrophie est diffuse, atteignant les deux lobes.

. Sur le foie, l'abdomen a un aspect en ballon contrastant avec le thorax normal et souvent amaigri, la peau est lisse, tendue, donnant parfois l'impression qu'elle va "éclater", l'ombilic est très souvent déplié avec un aspect bleuté tout autour de lui.

. Lorsque l'on peut palper le bord inférieur du foie, celui-ci est dur, tranchant.

. La surface de l'hépatomégalie est en générale régulière, et seulement trois fois il a été noté l'existence de nodules à sa surface.

2°) Le reste de l'examen clinique :

Apporte peu de renseignements, mais ce caractère négatif doit orienter le diagnostic.

a) Il est remarquable que l'état général de ces enfants est bien conservé le plus souvent. Font exception à cette règle les enfants chez qui l'hépatomégalie est tellement volumineuse qu'elle entraîne des troubles de compression et cet enfant (n° 12) qui avait un syndrome hémorragique.

b) L'appétit est bon et des troubles digestifs n'ont été notés qu'une fois (n° 16) : c'était une diarrhée à colibacilles pathogènes type III B 4.

c) L'examen cardio-vasculaire est normal; il n'y a pas de souffle cardiaque la TA était normale chaque fois qu'il en est fait mention dans l'observation.

d) L'examen pulmonaire est normal, excepté quelques râles sous-crépitaux entendus parfois aux bases, témoins de la compression entraînée par l'hépatomégalie.

e) Enfin aucun de ces enfants n'avaient jamais de dysmorphie particulière, ni d'anomalie viscérale congénitale.

3°) On se trouve donc devant un gros foie isolé chez un nourrisson :

a) Est-ce un foie tumoral ? Deux de nos malades (6; 16) ont fait discuter au début une glycogénose et ils ont été explorés dans ce sens, mais très rapidement, l'augmentation de l'hépatomégalie et ses caractères cliniques permettent d'affirmer qu'il s'agit d'un foie tumoral.

b) Si c'est une tumeur il faut encore éliminer :

1/les tumeurs bénignes du foie, les kystes en particulier, des kystes géants pouvant poser des problèmes difficiles.

2/L'hémangio-endothéliome diffus beaucoup plus qui se présente aussi comme un énorme foie du nouveau-né, mais il existe le plus souvent des angiomes cutanés et une défaillance cardiaque avec gros foie.

3/Enfin une tumeur primitive du foie, un hépatoblastome : il faudra en discuter et en faire la preuve par la recherche de la fétuine et par l'artériographie mais seulement après avoir éliminé un syndrome de Pepper que l'on cherche à prouver en premier par l'exploration des métabolites, des catécholamines dans les urines.

III - LES METABOLITES DES CATECHOLAMINES :

La recherche de ces métabolites dans les urines est l'examen essentiel à demander car il est simple et peut donner rapidement la certitude du diagnostic.

1°) Le "spot-test" mis au point par le Dr LA BROSSE est une réaction colorimétrique permettant d'avoir une appréciation immédiate du taux des catécholamines. Il s'agit d'une révélation des dérivés phénolés sur une goutte d'urine séchée sur papier filtre, par la paranitroaniline diazotée qui donne dans les cas positifs une coloration violette. Le spot-test a une valeur certaine chez le nourrisson, lorsque la quantité de métabolites urinaires sont très élevées, d'autant plus que l'alimentation uniquement lactée supprime les causes d'erreur.

Le spot-test a été réalisé dans nos 5 dernières observations (I4,I5, I6,I7,I8) et il a été toujours positif, nous affirmant le diagnostic en quelques secondes. Il est indispensable qu'il soit confirmé par :

2°) Le dosage des métabolites des catécholamines dans les urines :

Il a été réalisé au stade initial de la maladie chez I6 des I8 malades.

La méthode utilisée à l'Institut Gustave ROUSSY (Pr C. BOHUON) est la chromatographie bi-dimensionnelle utilisée aussi bien pour doser l'HVA (acide homovanillique) que le VMA (acide vanillyl mandélique).

Les acides phénoliques urinaires dont l'HVA sont extraits par l'acétate d'éthyl à Ph-2. Après les chromatographies, on révèle par la paranitroaniline diazotée et la tache correspondant à l'HVA est éluee dans une solution alcaline d'éthanol, celle correspondant au VMA par le méthanol.

Les résultats sont exprimés par $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine. Il serait préférable de les exprimer en milligrammes par 24 heures rapportés à la surface corporelle, mais nous préférons cette estimation du fait de la difficulté que l'on peut avoir à recueillir la totalité des urines chez ces nourrissons.

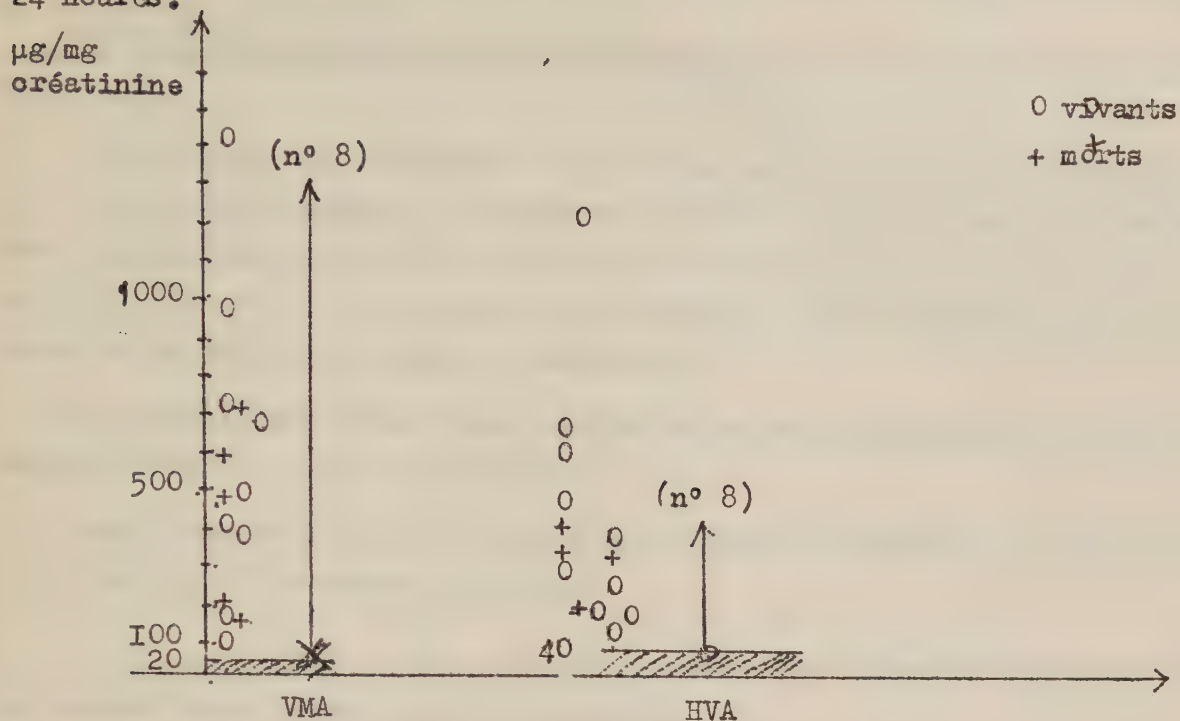
Nous considérons comme normaux des taux inférieurs à 20 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine pour le VMA et à 40 $\mu\text{g}/\text{mg}$ pour l'HVA.

Quinze fois sur seize les résultats de ces premiers dosages ont été tout à fait significatifs avec un taux de VMA oscillant entre 55 et 1351 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine et un taux de HVA entre 70 et 1184 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine.

Dans l'observation n° 8 où l'hépatomégalie a commencé après la découverte de la tumeur primitive, les taux de catécholamines ont augmenté parallèlement au volume de son foie. Ils étaient normaux au début mais ont vite atteint des chiffres significatifs.

Un fait important dans le dosage de ces métabolites est l'excrétion très élevée; les taux étant largement supérieurs non seulement aux chiffres normaux, mais aussi aux taux d'excrétion des VMA et HVA des autres types de sympathoblastome, les quelques cas de la littérature où ces dosages sont

précisés confirment ce fait; les taux variant entre 17,4 et 41 mg par 24 heures.



IV - Le diagnostic de neuroblastome étant affirmé par l'augmentation des métabolites des catécholamines dans les urines, il faut réunir les autres éléments du diagnostic et faire le bilan de ce neuroblastome :

I°) La recherche de la tumeur primitive

a) L'examen clinique est d'un appoint extrêmement pauvre. Dans deux cas seulement il a été possible de palper la tumeur primitive.

Chez l'un de nos malades (n° 17) il existait un syndrome de Claude-Bernard-Horner congénital traduisant l'existence de la tumeur primitive qui était la cervicale. Nous ne l'avons pas remarqué au début, mais à un interrogatoire précis, la mère nous signala son existence depuis la naissance.

b) Il faut donc recourir aux examens radiologiques :

- clichés sans préparation de l'abdomen
- clichés thoraciques
- et surtout urographie intra-veineuse, pouvant être dans des cas particuliers, mais non nécessairement complétée par l'artériographie.

Parmi nos 18 cas, 16 tumeurs primitives étaient rétro-péritonéales.

1°) Le cliché d'abdomen sans préparation apporte déjà des renseignements importants :

- il montre l'hépatomégalie qui refoule en bas les clartés digestives
- les calcifications, caractéristiques ont été vues dans deux cas seulement (7,8) elles étaient situées l'une devant les gros vaisseaux, au niveau de D12 - L1, l'autre au-dessus du rein gauche. Elles apparaissent comme un semis de granulations fines et poudreuses.

Elles sont dans cette forme retrouvées moins fréquemment que dans les autres types de sympathoblastomes.

Leur découverte est un argument en faveur du diagnostic et aide à la localisation de la tumeur primitive.

2°) Le cliché thoracique : doit également être examiné avec soin à la recherche d'une tumeur primitive neurogène.

Dans notre observation n° 18, le diagnostic n'avait pas été immédiatement fait, alors que dès le premier examen radiologique du thorax on pouvait voir un écartement costal avec des érosions costales à gauche et une opacité caractéristique d'une tumeur thoracique neurogène arrondie, postérieure sur le cliché de profil.

3°) L'urographie intra-veineuse : est un examen essentiel pour la recherche de la tumeur primitive en montrant lorsque la tumeur est rétro-péritonéale, proche du rein un déplacement de celui-ci dont les cavités ne sont pas déformées.

Seize de nos malades avaient une tumeur primitive rétro-péritonéale et ont été explorés par une U.I.V. Celle-ci a apporté la preuve de la tumeur primitive 14 fois sur ces 16 cas.

Onze fois le rein était abaissé : sept fois cet abaissement était isolé, 4 fois il s'y associait un déplacement soit en avant, soit en dehors, soit encore une bascule du rein sur son axe.

Deux fois le rein était déplacé en dehors et enfin une fois les deux reins étaient abaissés.

Abaissé		en dehors	Deux reins abaissés	non significatif
II				
isolé	+ déplacé	2	I	2
7	4			

Déplacement du rein à l'UIV dans les tumeurs primitives
rétro-péritonéales

La localisation de ces tumeurs primitives se répartit donc ainsi :

1°) dans les 16 tumeurs rétro-péritonéales, nous trouvons :

- 10 tumeurs supra-rénales gauches
- 4 tumeurs supra-rénales droites
- 1 tumeur dans la région du tronc coeliaque
- 1'une enfin est bilatérale.

2°) Les deux autres tumeurs extra-abdominales étaient :

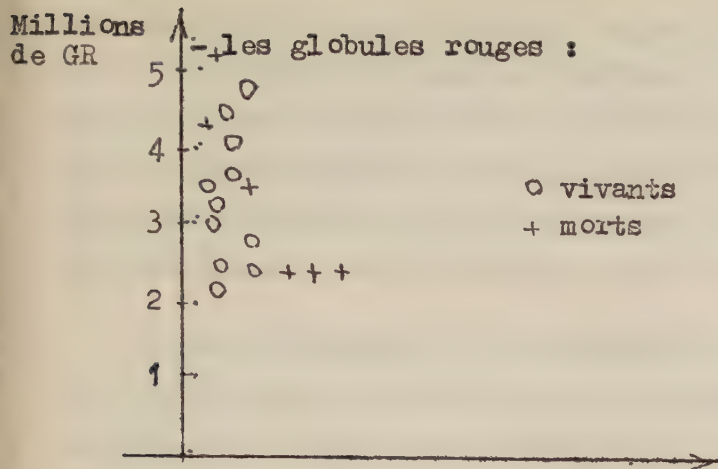
- 1'une thoracique gauche (n° 18)
- 1'autre cervicale, la tumeur primitive ayant été initialement prise pour une adénopathie (n° 17)

Là aussi les observations de la littérature montrent la même proportion des localisations de la tumeur primitive : sur 60 malades, 56 tumeurs primitives sont rétro-péritonéales et 4 sont médiastinales.

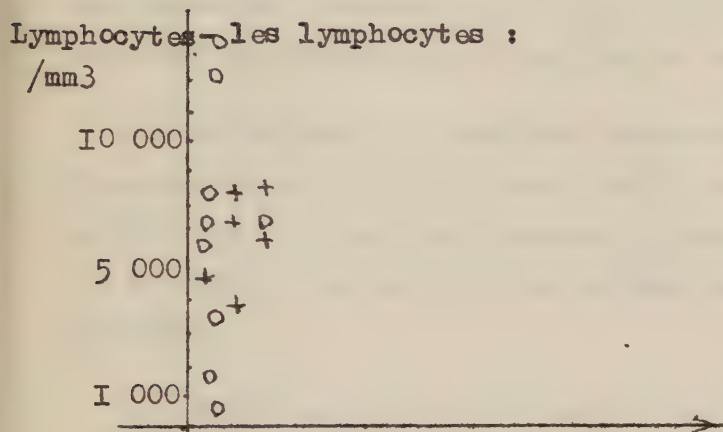
Et ce stade de la maladie, l'artériographie n'a jamais été faite et elle n'a d'ailleurs pas d'intérêt.

2°) Le bilan du neuroblastome

a) Nous commençons par l'étude de la numération formule sanguine :



Il existe fréquemment une anémie sévère (2 fois sur 3 environ) au moment où la maladie a été découverte, on ne peut en tirer aucun argument pronostic.



L'étude du nombre absolu des lymphocytes montre une dispersion des chiffres avec une légère tendance à l'hyperlymphocytose.

- Les plaquettes : ont été examinées 15 fois, leur taux était 12 fois normal, une fois légèrement abaissé à 110 000/mm³ et deux fois franchement abaissé à 40 000/mm³.

Deux de ces trois derniers malades avaient une moelle envahie par le neuroblastome.

b) La moelle osseuse :

L'étude de la moelle est évidemment un élément très important du bilan de dissémination en même temps qu'elle confirme le diagnostic, si elle est envahie, par la cytologie des placards médullaires, mais elle a surtout évidemment un intérêt pronostic.

Au stade initial de la maladie une ponction de moelle a été faite 14 fois. Trois fois la moelle était envahie : une fois par des cellules

métastatiques qui permettaient de poser le diagnostic de sympathoblastome (n° I7) et deux fois par des cellules d'allure maligne "extra-hématopoiétiques" sans que l'on puisse préciser cytologiquement leur origine, mais qui dans le contexte ne pouvaient pas être interprétées autrement (n° I2-I3). Dans les observations de la littérature il est fait mention de 6 moelles envahies, mais il n'est pas certain que les 60 malades aient eu un myélogramme.

c) La radiographie de l'ensemble du squelette doit faire aussi partie de la recherche systématique de la dissémination. A ce stade initial de la maladie, elle a été faite seulement 9 fois et elle était chaque fois normale. Deux de ces 8 malades devaient avoir, peu de temps après (4 mois et 2 mois) des métastases osseuses. 3 malades de la littérature avaient des métastases osseuses radiologiquement visibles au début de leurs maladies.

d) La recherche de nodules sous-cutanés prend place là aussi dans l'examen du malade. Nous avons trouvé une fois sur nos I8 cas un nodule du mollet dont la ponction a montré la présence de cellules de sympathoblastome. 9 des malades des autres observations avaient des nodules sous-cutanés métastatiques.

e) Enfin deux fois nous avons fait faire une scintigraphie hépatique. Elle ne nous apprend pas beaucoup plus que l'examen clinique. Elle montre seulement qu'il existe une hépatomégalie, mais elle est très infidèle dans les renseignements qu'elle apporte sur ce foie : nous ne pensons pas que ce soit un examen indispensable.

En conclusion, au terme de ce bilan initial de la maladie, sur nos I8 malades, le diagnostic de sympathoblastome a été posé I3 fois.

De plus sur ces I3 cas, IO fois la localisation de la tumeur avait pu être précisée.

Six des malades de notre série ont eu à ce moment une laparotomie.

Pour trois d'entre eux (cas n° I, 2, 3) le dosage des VMA et HVA n'étaient pas encore utilisés pour le diagnostic de la maladie, et il n'était pas possible de se passer de l'examen histologique pour faire le diagnostic avec certitude.

Les trois autres malades ont eu leur laparotomie avant d'arriver dans le service. Pour un seul de ces enfants, cette laparotomie s'est doublée d'un acte thérapeutique : l'ablation de la tumeur primitive. Il s'agissait de cet enfant qui au début de sa maladie n'avait pas d'hépatomégalie, mais une masse lombaire apparue dès la naissance qui était la tumeur primitive (n° 8).

En dehors de ces cas très particuliers, la laparotomie est en fait inutile au diagnostic. Elle est même nuisible car elle retarde le traitement et elle est souvent mal supportée par ces malades.

En conclusion : le diagnostic de neuroblastome a été porté sur les arguments suivants :

- VMA et HVA : 16 fois
- Cytologie médullaire : 1 fois
- Biopsie hépatique : 3 fois
- Biopsie de la tumeur primitive : 1 fois.

Là aussi il est difficile de comparer nos observations à celles de la littérature. Dans 5 observations qui sont parmi les plus récentes, le diagnostic a été fait sur le dosage des VMA.

Dans tous les autres cas décrits, les enfants ont eu une histologie hépatique pour affirmer le diagnostic, celle-ci était faite du vivant du malade ou à l'autopsie dans les morts précoces.

Il est certain qu'avec la généralisation des dosages des VMA cette proportion de diagnostics histologiques aura tendance à diminuer.

L'EVOLUTION ET LE TRAITEMENT

Le traitement de ce type de sympathoblastome est influencé par ses caractères cliniques particuliers. On se heurte à une tumeur métastatique et la chirurgie à visée curatrice est évidemment impossible.

Une malade a eu pourtant sa tumeur primitive enlevée, mais elle n'avait pas encore développé son hépatomégalie (n° 8).

I - Trois de nos malades sont morts très rapidement dans le premier mois de leur maladie et ceci mérite quelques commentaires.

Deux d'entre eux (n° 5 et I8) sont morts dans un tableau de défaillance circulatoire et respiratoire que nous avons mis sur le compte du retentissement "mécanique" de l'hépatomégalie, du fait de la compression que son volume entraînait.

La troisième (n° 8) elle, avait eu sa surrénale gauche enlevée (tumeur primitive) et elle est morte brutalement dans un tableau de collapsus alors qu'elle semblait s'améliorer. A l'autopsie, nous trouvons une surrénale droite envahie par du tissu tumoral et hémorragique. Ceci nous amenait à penser que cet enfant était mort d'insuffisance surrénale aiguë; en revoyant les autopsies des deux autres enfants (n° 5 et I8) nous constatons qu'ils avaient les deux surrénales envahies et peut-être là aussi une insuffisance surrénale aiguë entre-t-elle en jeu dans le décès rapide de ces deux malades.

En reprenant les observations de la littérature, nous constatons que sur 14 malades morts dans les 6 premières semaines de la maladie, 9 d'entre eux avaient les deux surrénales envahies. Ceci confirme donc nos constatations et pourra amener à prendre des mesures sur le plan thérapeutique.

II - La chirurgie ayant donc à ce moment une place très limitée, les deux grands moyens thérapeutiques sont :

- 1°) la radiothérapie
- 2°) la chimiothérapie.

I.- La radiothérapie

Elle a été utilisée chez 15 de nos 18 malades. 14 fois elle a été associée à une chimiothérapie et une fois elle a été utilisée seule, le tableau suivant donne le détail de son utilisation. (p. 36)

Les conditions dans lesquelles la radiothérapie a été administrée amènent quelques commentaires.

Nous écarterons les 2 malades (cas n° 5 et 18) qui sont décédés avant que le traitement ne soit terminé.

Chez les 13 autres malades, les techniques et les doses ont varié selon les années. En effet nous avons pour les premiers cas tâtonné, n'ayant évidemment aucune expérience de la dose utile. Nous avons commencé en donnant des doses relativement élevées (environ 2000 rads), puis une fois (n° 4) une dose de 250 rads qui a été inefficace et qui a dû être complétée par une deuxième irradiation.

Actuellement nous pensons que la dose utile est de 1000 rads, dose à étaler sur 8 jours à raison de 200 rads par séance.

La technique utilisée a également été différente. Pour les premiers malades (cas 1 à 6) nous utilisions soit deux champs, l'un antérieur et l'autre postérieur, soit quatre champs cernant la tumeur hépatique : un antérieur un postérieur, un latéral droit et le dernier oblique antérieur gauche.

Actuellement nous utilisons aux hautes énergies deux champs latéraux droit et gauche parallèles opposés dont les faisceaux passent à un centimètre en avant du plan antérieur des reins que nous épargnons ainsi. Nous savons qu'ainsi nous laissons en dehors du champ la tumeur primitive,

CAS	DOSE Rads +	APPAREIL	CHAMPS	ETALEMENT
Obs n° I	I650	220 KV	4 champs	25 jours
Obs n° 2	I) I900	220 KV	antérieur d'abord puis postérieur	22 jours
	2) I434	220 KV	4 champs	I4 jours
Obs n° 4	I) 250	220 KV	un antérieur	I0 jours
	2) II00	220 KV	2 champs ant. et post.	I3 jours
Obs n° 5	264	220 KV	un champ antérieur	2 jours
Obs n° 6	2000	220 KV	un champ antérieur	I2 jours
Obs n° 7	I000	Photons 22 mev du Bétatron	deux champs latéraux	I2 jours
Obs n° 8	I000	220 KV	un champ antérieur	I2 jours
Obs n° 9		PAS DE	RADIOTHERAPIE	
Obs n° I0	I000	Photons 22 mev du Bétatron	deux champs latéraux	8 jours
Obs n° II	I000	Photons 22 mec du Betatron	deux champs latéraux	8 jours
Obs n° I2	I000	Photons 22 mev du Betatron	deux champs latéraux	8 jours
Obs n° I3		PAS DE	RADIOTHERAPIE	
Obs n° I4	I000	Photons 22 mev du Betatron	deux champs latéraux	8 jours
Obs n° I5	750	Photons 22 mev Betatron	deux champs latéraux	6 jours
Obs n° I6	I) 2000	250 KV	2 champs ant. et post.	I9 jours
	2) I000	Photons 22 mev Betatron	2 champs latéraux	9 jours
Obs n° I7	I000	Photons 22 mev Betatron	deux champs latéraux	8 jours
Obs n° I8	390	Cobalt	deux champs latéraux	2 jours

mais nous pensons que l'essentiel à ce stade est de traiter l'hépatomégalie, la tumeur primitive étant elle traitée à un stade ultérieur comme nous le verrons.

Il est évident que cette technique standard est à réviser selon les cas particuliers. Chez 3 malades par exemple la dose donnée initialement a été insuffisante : il s'agissait : du cas n° 3 qui avait pourtant reçu 1900 rads à la première irradiation et qui a du recevoir un complément de 1400 rads.

du cas n° 4 qui avait reçu lui seulement 250 rads à la première irradiation et qui a dû ensuite recevoir 1100 rads avant de voir son hépatomégalie diminuer.

du cas n° 16 qui a reçu 2000 rads d'abord sans succès puis 1000 rads.

Dans certains cas également, la technique de champ doit être modifiée c'est lorsque la tumeur primitive semble très grosse et qu'elle est bien visible sur les examens radiologiques. Dans ces cas nous pensons que nous courrons un risque en ne l'irradiant pas et nous préférons l'inclure immédiatement dans le champ. C'est ce qui s'est passé pour le cas n° 16 également qui a été irradié au début par des champs antérieurs et postérieurs prenant l'hémi-abdomen droit.

L'appareil utilisé a également varié avec les années. Nous utilisions au début les appareils de radiothérapie "conventionnelle" (220 ou 250 KV). Mais nous avons tendance actuellement à utiliser les hautes énergies Betatron (accélérateur de particules) en particulier dans ces cas.

2.- La chimiothérapie

Elle représente le deuxième moyen thérapeutique. Elle a été utilisée 17 fois chez nos 18 malades. Elle l'a été seule 3 fois. Les 14 autres fois, elle était associée à la radiothérapie.

	DROGUE	DOSES	DUREE
Obs. n° 1	vitamine B I2	1000γ/1 jour sur 2	8 mois
Obs. n° 2	vitamine B I2	1000 à 2000 γ tous les jours ou 2 j.	5 mois
Obs. n° 3	vitamine B I2	1000γ tous les 2 j.	4 ans
Obs. n° 4	vitamine B I2 Cyclophosphamide	1000γ tous les 2 j. 40 mg par jour	3 mois 7 jours
Obs. n° 5	Cyclophosphamide	50 mg	1 injection
Obs. n° 6	PAS DE CHIMIOOTHERAPIE		
Obs. n° 7	I) Cyclophosphamide	50 mg 3 fois/semaine	3 mois
	2) Cyclophosphamide Vincristine	100mg alternés I 0,50 fois par semaine	6 mois
Obs. n° 8	Cyclophosphamide	15 mg/24 h	13 jours
Obs. n° 9	I) Cyclophosphamide vitamine B I2	25 mg/I jour sur 2 500γ 1/2	7 mois
	2) Cyclophosphamide	50 mg/jour	7 mois
Obs. n° 10	Cyclophosphamide Vincristine	100 mg alternés 0,40 I fois/semaine	3 mois $\frac{1}{2}$
Obs. n° 11	I) Cyclophosphamide B I2	30 mg/jour 1000γ/jour	12 jours
	2) Cyclophosphamide Vincristine	100mg alternés 0,50mg I fois/semaine	2 mois
	3) Cyclophosphamide	75 mg/semaine	?
Obs. n° 12	I) Cyclophosphamide Vincristine	alternés I fois/ semaine	3 mois
	2) Cyclophosphamide Vincristine	" "	7 mois
		arrêt de 4 mois (pneumo- nie)	
	3) "	" "	3 mois

	DROGUES	DOSES	DUREE
Obs. n° I3	1) Cyclophosphamide Vincristine 2) Cyclophosphamide	100mg (alternés 1 fois 0,35 (par semaine 100 mg	2 mois $\frac{1}{2}$ 2 mois
Obs. n° I4	Cyclophosphamide Vincristine	100mg (alternés 1 fois 0,40 (par semaine	4 mois
Obs. n° I5	Vincristine Cyclophosphamide	0,50 (alternés 1 fois 100mg (par semaine	5 mois
Obs. n° I6	Vincristine Cyclophosphamide Vitamine B I2	0,50 (alternés 1 fois 100mg (par semaine 100g/jour tous les 2 jours.	6 mois avec nombreux arrêts du fait d'une leucopénie
Obs. n° I7	Vincristine Cyclophosphamide	0,35 - 0,50 (alternés 70-100 { 1 fois/ semaine	15 mois
Obs. n° I8	Vincristine	0,30	1 fois

Nous n'avons envisagé dans ce tableau que le traitement initial d'attaque ou d'entretien du neuroblastome et pas celui de ses éventuelles métastases.

Après avoir utilisé la vitamine B I2, puis la Cyclophosphamide seule, nous utilisons habituellement l'association cyclophosphamide (300 mg/m²) en IM et Vincristine (1,5 mg/m²) en IV strict, en injections alternées une fois par semaine.

3.- Les éléments sur lesquels nous suivons les résultats du traitement

a) La diminution du volume du foie : suivant les malades elle a commencé à régresser dans des délais variant entre une semaine et quatre mois après le début du traitement.

Le retour complet du foie à un volume normal a été obtenu dans tous les cas sauf un (cas n° I0). Cette normalisation s'est faite dans des délais variant entre 1 mois $\frac{1}{2}$ et 19 mois.

Il est intéressant de noter que la régression de l'hépatomégalie se fait indépendamment de l'apparition ou non de métastases osseuses. Elle se fait au contraire en rapport étroit avec le taux des métabolites des catécholamines.

b) L'évolution du poids : Il est intéressant de noter que dans les premiers jours du traitement, le poids de l'enfant chute, ce qui est sûrement en rapport avec l'hépatomégalie. Cette chute de poids dure environ 15 jours lorsque la régression de l'hépatomégalie est rapide.

Nous donnerons comme exemple le cas n° 15 pesant 6 700 kg à l'entrée et qui après 2 séances d'irradiation a commencé à perdre du poids. En quinze jours il est tombé à 5,900 (perte de 800 g) pour se remettre à grossir régulièrement ensuite.

c) Les métabolites des catécholamines

Autant que pour le diagnostic leur dosage dans les urines est d'une importance capitale dans l'évolution de la maladie sous traitement. Dans tous les cas, elles ont commencé à diminuer dès le premier examen suivant le début du traitement, c'est-à-dire 8 jours en général.

Elles sont revenues à la normale dans des délais variant entre 1 mois et 10 mois suivant le début du traitement. Comme pour l'hépatomégalie, chez le malade n° 10 seulement leur taux n'est jamais revenu strictement à la normale.

d) L'évolution des urographies

Elles ont été refaites chez ces malades de façon régulière 12 malades sur 14 ayant au départ une U.I.V. anormale.

11 fois les images d'U.I.V. sont revenues à la normale dans des délais variant entre 1 mois et 10 mois traduisant ainsi la régression de la tumeur primitive.

Une seule fois (n° 10) l'U.I.V. n'est jamais redevenue normale.

Il faut rapprocher de l'étude successive des urographies la recherche de calcifications que l'on interprète généralement comme la traduction de la

nécrose de la tumeur. Elles existaient dès le premier examen deux fois et sur les 12 cas restants elles sont apparues 6 fois (cas 2,3,4,6,9,12) dans des délais variant entre 3 mois et 3 ans après le début du traitement.

e) Enfin il faudra suivre l'évolution des myélogrammes :

Chez les 3 malades qui avaient une moelle envahie, celle-ci s'est normalisée très rapidement (15 jours à 1 mois) après le début du traitement. Il est curieux de noter que nous n'avons pas trouvé de rapport particulier entre l'envahissement médullaire et l'apparition de métastases osseuses, alors qu'on pouvait à priori s'y attendre. Un seul des 3 malades ayant un envahissement médullaire a eu des métastases osseuses apparues 14 mois après. Le second est bien portant avec un an de recul. Quant au 3^e, il était bien portant 1 an après, mais nous l'avons perdu depuis de vue.

f) Le traitement par lui-même peut-être la source de complications qu'il faudra surveiller :

1°) La vincristine peut donner des complications neurologiques : un de nos malades (n° 11) a eu un ptosis qui s'accompagnait d'une aréflexie tendineuse des membres inférieurs.

2°) Deux de nos malades (6 et 14) ont fait 15 jours à 3 semaines après le début du traitement un purpura thrombopénique. On ne peut incriminer l'action toxique des drogues le malade n° 5 ayant été traité seulement par irradiation.

3°) Il faudra se méfier également des infections intercurrentes chez ces malades soumis à des drogues fortement immunosuppressives qui sont essentiellement des infections respiratoires. Le malade n° 12 a dû avoir une interruption de traitement pendant quatre mois; nous nous demandons quelle est la part de responsabilité de cette interruption dans la rechute qu'a fait ce malade par la suite.

4.- Les résultats de ce traitement initial

Dans ce groupe de 15 malades, nous sommes amenés à distinguer trois catégories :

a) Huit malades ont eu une évolution favorable d'une seule tumeur, sans apparition de métastases osseuses : cette évolution s'est faite dans des délais variant entre 1 mois et 10 mois.

Certains des malades de cette série présentent quelques particularités qu'il nous faut étudier :

- L'un d'entre eux (n° 3) a eu pour tout traitement de la vitamine B 12 et 3 transfusions. Le rôle thérapeutique de la vitamine B 12 semblant bien être nul, il s'agit certainement d'un cas de rémission spontanée.

- L'une des malades de cette série a été traitée uniquement par radiothérapie (n° 6) tandis que deux d'entre eux n'ont reçu qu'une chimiothérapie (9; 13).

- Enfin il est remarquable que deux de ces malades aient eu une moelle envahie par des cellules métastatiques (13; 17) avant le traitement.

b) Le deuxième groupe est constitué par trois malades ayant eu des métastases osseuses au cours de leur évolution, celles-ci ayant été curables (n° 2, 4, 7).

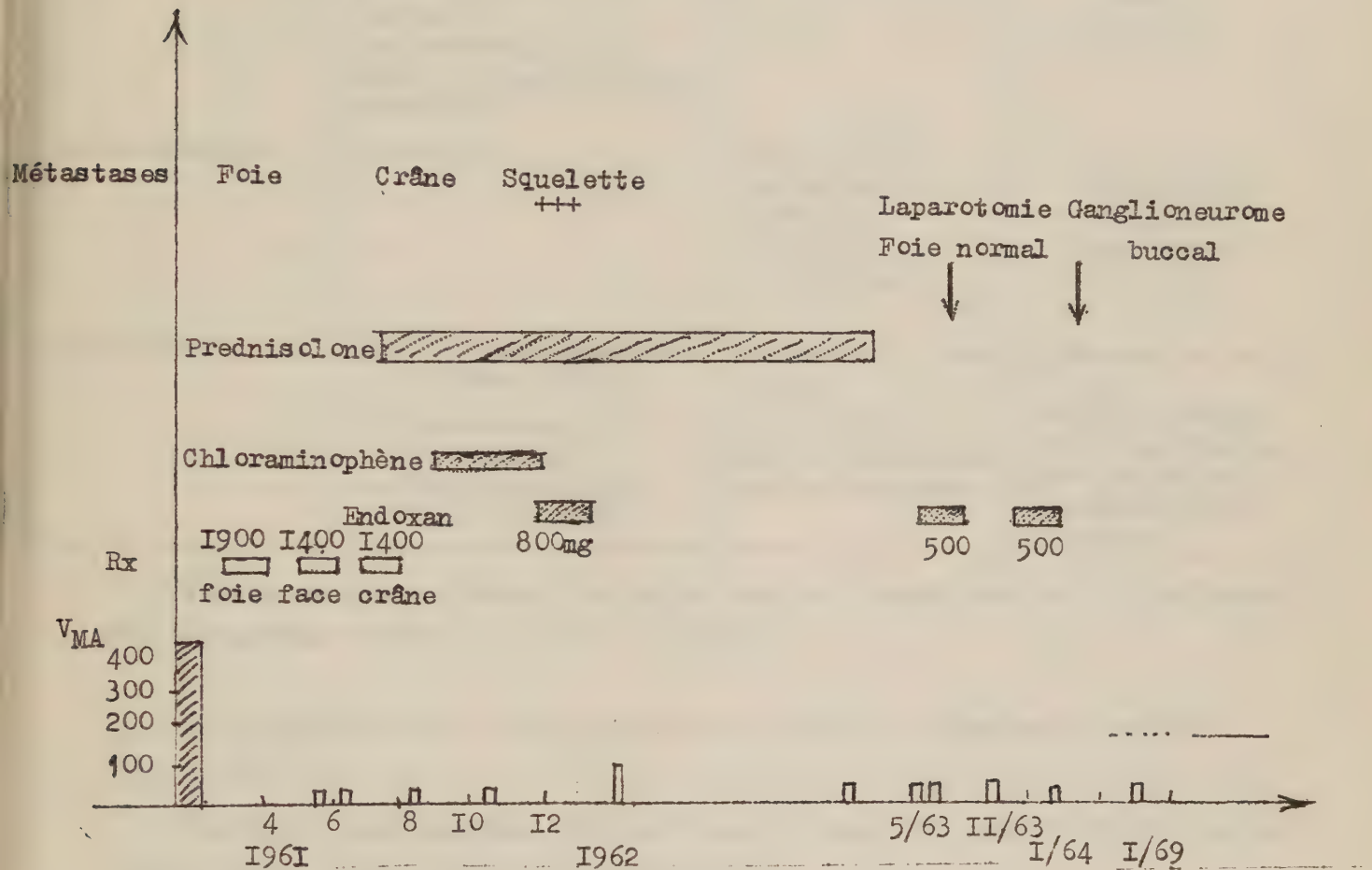
Ces métastases osseuses sont apparues et se sont développées indépendamment de la tumeur hépatique qui a seulement régressé une fois dans des délais assez longs (19 mois) n° 2.

Elles se sont accompagnées dans les deux cas où les dosages ont été faits d'une remontée du taux des métabolites des catécholamines et particulièrement de l'HVA. Nous constatons que c'est l'HVA qui annonce la rechute sans pouvoir pour l'instant l'expliquer.

Elles sont apparues dans des délais variant entre 1 mois et 15 jours à 4 mois suivant le début du traitement.

Leurs localisations étaient variables, mais chez nos trois malades il faut noter que la localisation métastatique osseuse survenue en premier était orbitaire et qu'elle se manifestait par une exophtalmie, ou une ecchymose palpébrale, signe clinique qui doit particulièrement retenir l'attention.

Nous allons résumer dans ce tableau l'évolution du malade n° 2, observation assez remarquable de ce type de malade où les localisations osseuses étaient bruyantes car très douloureuses, et particulièrement étendues car elles atteignaient le crâne et spécialement les orbites, les deux fémurs, les deux tibias, le bassin, le 1er métacarpien.



	Obs. n° 2	Obs. n° 4	Obs. n° 7
apparition après le début du traitement (en mois)	4 mois	4 mois	I mois $\frac{1}{2}$
Localisations	Orbites (bilatérales) fémur D. et G. tibias D. et G. bassin Ier métacarpien crâne + ganglioneurome mandibule	Orbite G. fémur D.	Orbites (bilatérales) frontal fémur G.
Catécholamines	non fait	250 - BI40 métastases 490-332 260-86I traitement I6-5	270 - I74 métastases 278-380 traitement 65 - 97 9 - I4
Traitement	I) Rxthérapie hépatique + Rx crâne I400r 2) Chimiothérapie : - Prednisolone - Chloraminophène - Cyclophosphamide	I) Rxthérapie hépatique 2) + Rxthérapie sur le fémur: I600r + Cyclophosphamides	I) Rxthérapie hépatique + chimiothérapie Cyclophosphamide puis Vincristine Cyclophosphamide alternés.

Ce tableau essaie de résumer les modalités de l'apparition et du traitement de des métastases osseuses chez les 3 malades.

c) Trois malades sont décédés après avoir fait des métastases osseuses (n° IO, I2, I5).

Celles-ci sont apparues respectivement 2 mois, I4 mois et 5 mois après le début du traitement sur l'hépatomégalie.

Sous cette thérapeutique l'évolution semblait se faire normalement puisque dans les observations I2 et I5 le foie et les métabolites des catécholamines étaient revenus à la normale; quant au 3è (n° IO), les métastases sont apparues seulement deux mois après le début du traitement et si l'hépatomégalie et les métabolites urinaires avaient commencé de diminuer, ils n'étaient pas encore revenus à un chiffre normal.

Toutes les thérapeutiques utilisées n'ont pas empêché l'évolution de se faire vers la généralisation et ces enfants sont décédés 5 mois, 6 mois et 2 mois $\frac{1}{2}$ après l'apparition des métastases.

Nous avons essayé rétrospectivement de voir si certains éléments pouvaient faire prévenir cette évolution.

- Un seul de ces malades, nous l'avons vu, avait une moelle osseuse envahie (n° I2)

- Il n'y avait aucun caractère clinique particulier.

- Les taux de VMA dans les urines n'étaient pas spécialement élevés.

- Les radiographies du squelette étaient normales au début.

- Enfin la réponse à la thérapeutique n'avait pas été mauvaise, et le début de la régression de l'hépatomégalie et des taux de VMA s'étaient faits dans des délais habituels. Pour deux des malades, le retour à la normale avait été total. Pour le 3è (n° IO) les métastases osseuses sont apparues avant le retour du foie et des VMA à la normale.

- Le traitement de ces cas a été semblable à celui des autres malades. On peut seulement noter pour l'un d'entre eux (n° I2) qu'il a eu une pneumonie sévère qui nous a forcé à arrêter sa chimiothérapie pendant 4 mois.

d) Enfin le I5è malade (n° I) a eu une évolution tout à fait particulière. Cet enfant dont la tumeur avait commencé à être traitée à l'âge de un mois par rayons et vitamine B I2 était trois mois après le début cliniquement guéri. Les "VMA" dont le dosage était apparu deux ans après sa guérison clinique étaient normaux. Rétrospectivement cependant, on peut penser que l'UIV n'était pas redevenue tout à fait normale. 5 ans et 6 mois après le début du traitement, il faisait une rechute dont le point de départ était la tumeur primitive. Celle-ci était l'objet d'une exérèse chirurgicale incomplète laissant en place de nombreuses adénopathies tumorales. L'évolution devait être vite défavorable dans un tableau de généralisation métastatique.

III - La chirurgie secondaire :

L'observation précédente nous a amené à nous inquiéter de l'état de la tumeur primitive après l'apparente guérison clinique et biologique due au traitement initial, et nous faisons maintenant une large part à cette chirurgie secondaire.

Nous la plaçons suivant les résultats entre trois et six mois après le début du traitement, au moment où le foie a régressé cliniquement et où les dosages sont revenus plus ou moins normaux.

Cette intervention a pour but :

1°) De contrôler l'état du foie macroscopiquement et histologiquement alors que ce foie semble cliniquement guéri.

2°) De rechercher la tumeur primitive, de l'enlever si elle est retrouvée, de rechercher les adénopathies satellites de cette tumeur primitive.

Nous y avons recouru 6 fois dans nos dernières observations (n° I2,I3,I4,I5,I6,I7). L'une de ces interventions est à mettre à part; la tumeur primitive était en effet cervicale et l'exploration abdominale a eu pour but de s'assurer d'abord qu'il n'existait pas effectivement de tumeur rétro-péritonéale, ensuite d'étudier le foie.

Il reste donc 5 autres malades avec une tumeur primitive abdominale qui ont eu une laparotomie secondaire.

Le foie a donc été étudié 6 fois : il avait toujours le même aspect macroscopique : surface parcourue de cicatrices fibreuses blanchâtres planes ou en relief.

L'étude histologique n'a retrouvé de cellules neuroblastiques qu'une fois (n° I5); ailleurs il a été trouvé seulement un aspect cicatriciel avec fibrose. Jamais n'ont été retrouvées de cellules matures type ganglioneurone.

Chez 5 malades, cette laparotomie exploratrice avait également une intention thérapeutique. Chez l'un d'eux (n° I4), la tumeur primitive n'a pas été retrouvée. Chez les 4 autres elle a été retirée.

L'étude histologique a montré trois fois dans ce cas (n° I2,I5,I6) l'existence de cellules tumorales au sein de la tumeur primitive.

Une seule fois (n° I3) il n'a pas été mis en évidence de cellules tumorales.

Parmi ces 5 malades, 2 sont encore en vie avec un recul allant de 2 ans et 9 mois à un an. L'un était vivant en bon état clinique, un an après. Il a été depuis perdu de vue. Les deux autres sont décédés quelques mois après l'intervention de rechute ayant débuté par des métastases osseuses.

Nous avons essayé de voir quels avaient été les traitements appliqués dans la littérature.

- 10 fois, aucune thérapeutique n'avait été entreprise. Deux de ces malades sont vivants avec un recul de 5 et 8 ans et constituent donc des cas de rémission spontanée.

- 10 fois, la radiothérapie seule a été appliquée.

- 10 fois, une radiothérapie associée à une chimiothérapie a été faite. Dans 3 cas cette chimiothérapie était de la vitamine B I2.

- 1 fois la chirurgie sur la tumeur primitive a été faite.

- 2 fois, elle était associée à la radiothérapie.

- 1 fois elle était associée à la fois à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

- 8 fois, seule a été entreprise une chimiothérapie qui était 6 fois de la vitamine B I2.

Jamais il n'a été fait mention d'une chirurgie secondaire.

Les résultats sont, eux, peu interprétables car comme nous l'avons dit, ne sont bien souvent précisés que les malades ayant survécu.

Cependant à titre indicatif, nous pouvons dire que sur ces 60 malades, 30 sont vivants avec un recul supérieur à I4 mois, 3 sont vivants avec un recul inférieur à I4 mois.

Les circonstances de 24 décès sont précisées. 15 des enfants sont morts dans les 3 premiers mois, 9 autres sont morts dans des délais plus longs et 4 fois il est fait mention d'apparition secondaire de métastases osseuses comme pour nos 3 malades (I0; I2; I5).

Date

SAV... Frédéric
n° 6

Foie normal

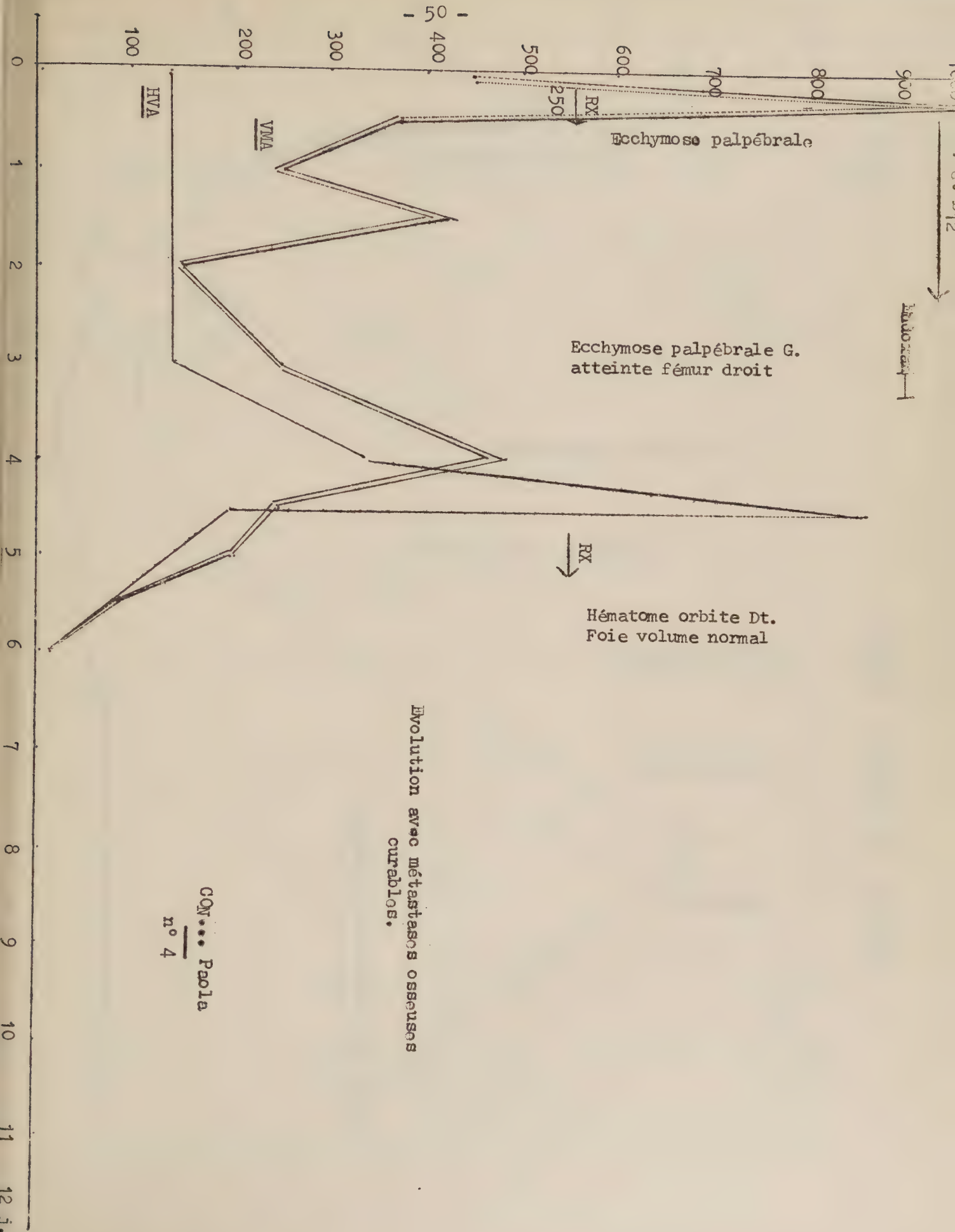
COURBE HVA et VMA
(Evolution favorable)

Début régression T. Hépatique

900
800
700
600
500
400
300
200
100

49

HVA
VMA



500

400

300

200

100

Oncov. M.

Rx. 1.000
fois

Début régression foie

Tuméfaction frontale G.

Arrêt régression hépatique

Hématome orbite dt.

Fémur, humérus

Médiastin

2.000 r.
crâne1.400 r.
foie1.600 r.
médiastin

LIE... David

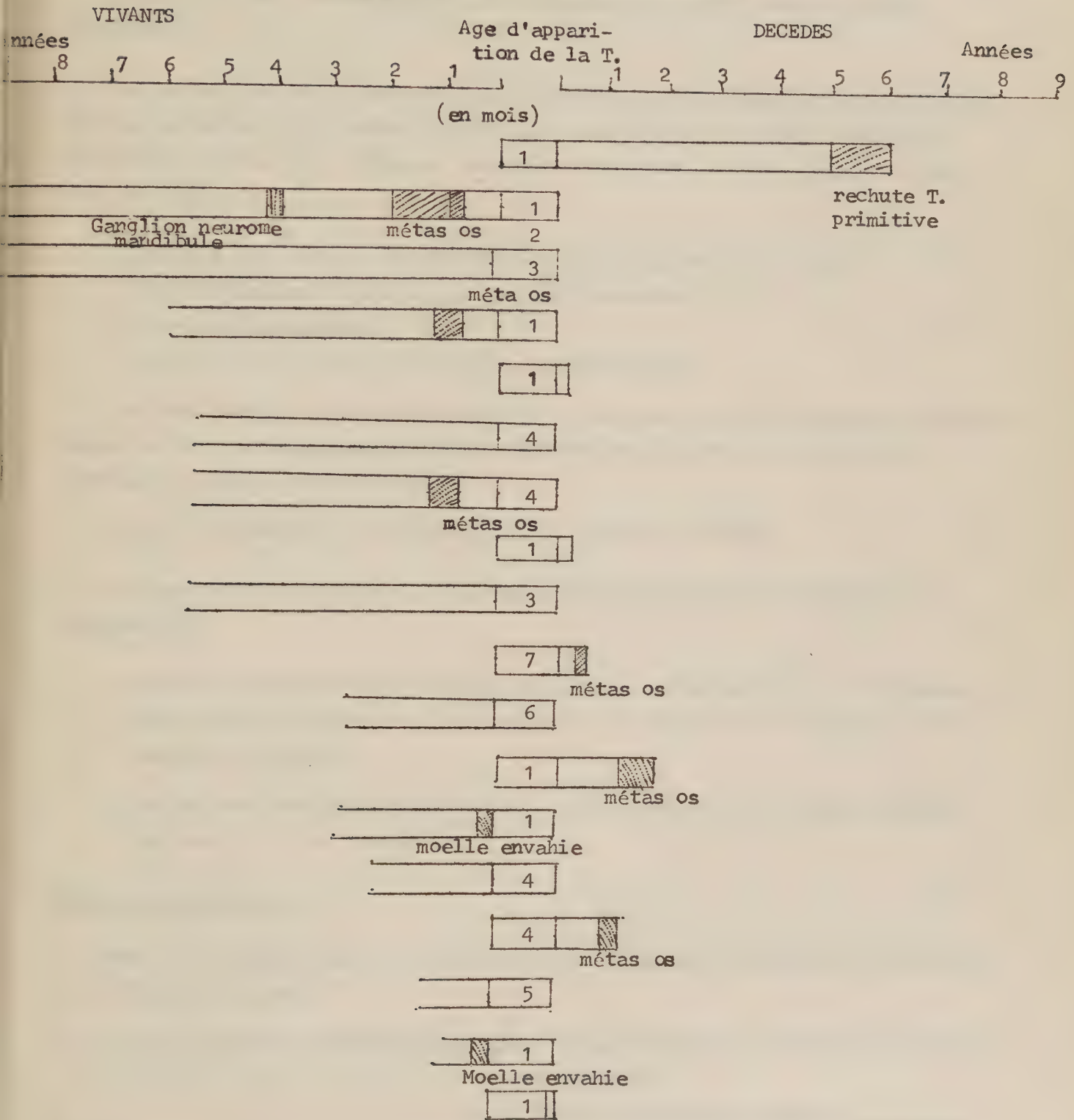
N° 10

Evolution défavorable avec appari-
tion de métastases osseuses

VMA

8 mois

TABLEAU RESULTATS



ANATOMIE PATHOLOGIQUE*

I) Sur le plan macroscopique, nous disposons de cinq compte-rendus d'autopsie.

a) Nous avons les trois autopsies des enfants décédés dans le premier mois de leur maladie. Elle montre pour l'un d'eux, outre la tumeur primitive thoracique gauche, une miliaire tumorale atteignant de très nombreux organes (n° I8) :

- le foie pèse 850 g, on ne retrouve pas de parenchyme normal
- les surrénales droite et gauche sont envahies
- les deux testicules
- les deux reins avec des coulées métastatiques.

Les deux autres malades (n° 5,8) ont seulement un envahissement hépatique massif et un envahissement des deux surrénales pour l'un, de la seule surrénale restante pour l'autre.

Il n'y a ni atteinte ganglionnaire ni atteinte osseuse.

b) Les deux autres malades (I, IO) ont des atteintes macroscopiques plus habituelles :

- le foie est évidemment tumoral et chez le malade n° IO, on distingue très bien les cicatrices anciennes et les métastases fraîches contemporaines du décès.
- les autres atteintes métastatiques prédominantes sont ganglionnaires (surtout le I) et osseuses.

Etude microscopique :

Nous étudierons d'abord l'histologie des tumeurs hépatiques, puis celle de la tumeur primitive.

I) Le foie : il faut distinguer : - les biopsies faites au début au cours de laparotomies

- et les biopsies secondaires. _____

* Nous remercions le Pr.Gérard MARCHANT de l'aide qu'il a bien voulu nous apporter.

a) Les biopsies initiales (autopsies des malades décédés dans le premier mois de la maladie) : les aspects histologiques sont à classer en deux groupes :

- Les uns sont nodulaires ou micro-nodulaires
- Les autres associent à ces aspects nodulaires une dissémination pseudo-leucémique avec cellules malignes envahissant les sinusoides hépatiques.

Dans la première catégorie, on trouve les cas I, 5, II, dans la seconde les cas 2 et I8. Il n'y a donc aucun rapport de l'aspect microscopique ni avec l'allure clinique ni avec le pronostic car nous retrouvons dans les deux catégories des malades décédés et des malades ayant eu une survie prolongée.

D'autre part on a trouvé constamment dans ces cas des rosettes, un stroma peu fibrillaire et jamais d'images de maturation.

b) Nous disposons d'autre part de huit histologies hépatiques faites plusieurs mois après le traitement initial :

- l'un est à classer à part : il s'agit de l'autopsie du malade n° IO dont l'aspect du foie était comme dans les cas précédents déjà pseudo-leucémique avec de gros flots tumoraux très indifférenciés et envahissement dans tous les sinusoides.

- les 7 autres histologies sont faites chez des enfants en rémission clinique, chez qui le traitement semble avoir été un succès.

Elles ont en commun un aspect de cirrhose avec une fibrose en bande semée de canalicules et de cellules inflammatoires. Un de ces malades n'a été traité que par chimiothérapie et pourtant son aspect est tout à fait comparable aux autres.

Cet aspect de fibrose est donc la séquelle de l'hépatomégalie tumorale et non une conséquence directe de la radiothérapie.

Six des malades ainsi examinés n'ont plus de signe de tumeur hépatique. Il est également remarquable qu'aucun de ces malades ne guérit de la façon habituelle des neuroblastomes, par une maturation vers un aspect de ganglioneurome. Il y a disparition complète de la tumeur.

Ceci est à souligner d'autant plus que chez un malade de ce groupe (n° 2) l'une des métastases osseuses a évolué, elle, vers une maturation à type ganglioneurome. Le 7è avait encore dans son foie quelques îlots neuroblastiques (n° I5).

2) La tumeur primitive : au début, chaque fois qu'elle a été étudiée, elle n'avait pas de caractères particuliers à cette catégorie de neuroblastome.

Les résultats de l'étude faits au cours de la chirurgie "secondaire" sont plus intéressants : elle a été faite 4 fois (I2,I3,I5,I6) et 3 fois il a été retrouvé des cellules tumorales.

Chez l'un (n° I2), il s'agissait d'un ganglioneurome mature, mais avec de petites zones neuroblastiques éparses; les deux autres (I5,I6) avaient un aspect de neuroblastome. Enfin, un seul (I3) avait une tumeur nécrotique au sein de laquelle on ne retrouvait pas de cellules tumorales.

DISCUSSION

Le syndrome de PEPPER est un neuroblastome remarquable par son originalité par rapport aux autres neuroblastomes.

Sur le plan clinique tout d'abord, il pose un problème diagnostique tout à fait particulier et différents de celui des autres neuroblastomes. C'est le diagnostic d'une hépatomégalie, celle-ci étant au premier plan du tableau.

Sa fréquence sur l'ensemble des neuroblastomes est dans notre série de 5°/°. Sa fréquence dans le groupe des neuroblastomes chez l'enfant de moins de un an est de 23°/°.

Sur l'ensemble des métastases hépatiques sa fréquence est de 26°/°. Mais nous avons vu que ce chiffre est probablement supérieur à la réalité, de nombreuses métastases hépatiques terminales n'étant pas reconnues.

Par contre, dans le groupe des métastases hépatiques constatées dès le premier examen, le syndrome de Pepper représente 72°/° des malades.

A côté des syndromes de Pepper existent en effet deux cas de nourrissons chez qui on a constaté au début de la maladie lors de l'exérèse de la tumeur primitive rétro-péritonéale, qu'il existait des métastases hépatiques, visibles à la surface du foie sous forme de petits nodules.

Ces malades n'ont pas été inclus dans notre étude car jamais il n'a été décelable cliniquement d'hépatomégalie, qui est le symptôme clinique le plus important du neuroblastome type Pepper. Un de ces enfants a guéri, est en parfaite santé avec un recul de 6 ans $\frac{1}{2}$, l'autre est décédé après une évolution très longue.

5 autres malades se sont présentés dès le premier examen avec une hépatomégalie importante, mais ils n'ont pu être inclus dans notre travail car

il s'agissait d'enfants de plus d'un an, ce qui les écartait du cadre de notre définition. Ils ont évolué tous vers une mort rapide.

Enfin le caractère évolutif de ce neuroblastome est tout à fait particulier.

Il est difficile de faire une statistique sur 18 cas et des malades n'ayant pas un recul suffisant. Cependant, nous pouvons dire que sur 18 malades, 7 sont décédés dans un délai maximum de 18 mois (exceptée l'observation n° 1). 8 sont vivants sans signe évolutif ni clinique ni biologique avec un recul supérieur à 2 ans, 4 d'entre eux ayant un recul supérieur à 4 ans. Un 9^e était vivant et apparemment guéri avec un recul d'un an, mais nous l'avons perdu de vue. Les deux derniers sont vivants avec un recul d'un an.

Cette évolution est tout à fait particulière dans le cadre des neuroblastomes métastatiques. C'est le seul cas où la constatation d'une métastase hépatique ne constitue pas un élément de pronostic sûrement défavorable.

Pour le traitement de ces neuroblastomes, nous avons adopté une ligne de conduite bien définie. Le neuroblastome est, sur les 130 cas de cancers ayant évolué vers une rémission spontanée, colligés dans la littérature mondiale, le type de néoplasme dans lequel cette éventualité est survenue le plus fréquemment (28 cas). Nous avons vu d'ailleurs des observations de rémission spontanée, d'autres encore s'étant produites après vitamine B 12, dont l'effet sur le neuroblastome est maintenant nié par la plupart des auteurs.

C'est pourquoi l'effet de notre traitement est très difficile à juger. Nous pensons cependant qu'il peut se montrer utile.

- Certainement quant au nursing, le maintien de l'équilibre nutritif, la lutte contre les infections intercurrentes.

- Egalement quant au traitement cyto-réducteur qui nous semble capable de donner "le coup de pouce" nécessaire à ces malades pour commencer leur guérison.

Mais il faut garder à l'esprit que cette thérapeutique doit être le moins agressive possible et ne pas être la cause de complications ultérieures (danger des radiations). C'est ce souci qui nous a amené à modifier notre technique d'irradiation et à donner la dose minimum nous semble nécessaire.

Nos indications thérapeutiques actuelles sont donc :

- 1) Radiothérapie hépatique par deux champs latéraux excluant les reins à la dose de 1000 rads, à raison de 200 rads par séance, une séance tous les deux jours.
- 2) Associée à une chimiothérapie qui est en général l'association Vincristine I.V. (1,5 mg/m²)-Cyphosphamide (300 mg/m²) à raison d'une injection une fois par semaine en alternant.
- 3) Après la régression de l'hépatomégalie et des métabolites des catécholamines, nous faisons faire une laparotomie secondaire qui permet de contrôler macroscopiquement et microscopiquement l'état du foie, et de rechercher et d'enlever, lorsqu'on la trouve, la tumeur primitive.
- 4) Dans les suites de cette intervention, nous pouvons être amenés à peser l'indication d'une radiothérapie sur une zone suspecte (tumeur ou adénopathie) constatée par le chirurgien et de toutes façons, nous entreprenons une chimiothérapie comme précédemment pendant trois mois.
- 5) Après l'arrêt du traitement, nous contrôlons les sécrétions urinaires tous les trois mois, puis tous les six mois et enfin tous les ans.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié 18 cas de syndrome de Pepper (métastase hépatique géante du nourrisson) recueillis parmi les 317 observations de sympathoblastomes du Service de Pédiatrie de l'Institut Gustave ROUSSY.

Ces sympathoblastomes ont une allure clinique particulière dominée par l'importance de l'hépatomégalie; leur diagnostic, rapide, repose sur l'étude de l'élimination du métabolite des catécholamines dans les urines qui sont très augmentées.

La tumeur primitive est dans la plupart des cas, mais non obligatoirement, une tumeur rétro-péritonéale.

L'évolution de ces sympathoblastomes est particulière, dominée par la régression quasi constante de l'hépatomégalie avec l'aide de la thérapeutique et le pronostic général bien meilleur que ne le laisse supposer le tableau initial.

Les évolutions défavorables sont en général de deux types :

- les unes sont la conséquence de l'importance de l'hépatomégalie et surviennent avant que le traitement ait pu avoir son effet.
- les autres plus tardives sont représentées par l'apparition de métastases osseuses, prélude à une généralisation métastatique.

L'étude histologique de ces malades montre une disparition de la tumeur dans le foie après traitement, remplacée par une fibrose mais jamais d'évolution vers la maturation.

Enfin, nous proposons un traitement comportant deux phases :

- La première étant celle du traitement de la tumeur hépatique par les rayons, associée à une chimiothérapie.
- La seconde étant celle d'une intervention chirurgicale secondaire contrôlant l'état du foie et enlevant ce qui reste de la tumeur primitive.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur Pierre DENOIX

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- I - BECK S.M. and HOWARD P.J.
Neuroblastoma.
Review of the litterature and report of six years cure by roentgen.
therapy.
Amer. J. Dis. Child. 82 : 325; 1951.
- 2 - BODIAN
Neuroblastoma.
Archives of Diseases in Childhood 1963 t.38, 202, 606-619.
- 3 - BRETT, OPPE, RUTHWER, SANDLER
Congenital dopamine secreting neuroblastoma with clinical and bioche-
mical remission
Arch. Dis. Child. 1964, 39, 206, 403-405.
- 4 - BRODY M.,
Congenital malignant neuroblastoma of the supra renal gland in one of
twin girls.
Amer. J. Hum. Genet. 2; 371, 1950.
- 5 - CALABRE P.O.
Sympathome ambryonnaire type Pepper.
Thèse Paris 1950, n° 547.
- 6 - CATTAFAVA F.
Sul neuroblastome con metastase epatiche (tipo Pepper) della prima
infanzia. Contributo di 8 casi;
Minerva Pediatrica 1969, 21, n° 4, 137-144.
- 7 - CUSHING H., WOLBACH S.B.
The transformation of a malignant para-vertebral sympathoblastoma into
a benign ganglioneuroma.
Amer. J. Path. 3, 1927, 203-216.
- 8 - DARGEON H.W.
Neuroblastoma.
J. Pediat. 61, 456-471, 1967.
- 9 - EVANS A.E. et Coll.
Vincristine and cyclophosphamide for children with metastatic neuroblas-
tome
J.A.M.A. 1969, 207, n° 7.

- IO - EVERSON T.C.
Spontaneous regression of cancer.
Am. N.Y. Acad. Sci. II4, 72I-735 (April 2) I964.
- II - FARBER S.
Neuroblastoma.
American J. Dis. Child. I940, 60, 749.
- I2 - FARBER S., POCH R. and DAVING V.
Chimiotherapy of disseminated neuroblastoma in children.
Amer. J. Dis. Child. 82, 239, I95I.
- I3 - GIRAUD P., BERNARD R. et Coll.
Sympathoblastome à symptomatologie hépatique (Pepper) chez un nourrisson de 45 jours.
Arch. Fr. de Pediat. II, n° 7, I954.
- I4 - GRIFFINE K.E., BOLANDE R.P.
Familial neuroblastoma with regression and maturation to ganglioneurofibroma.
Pediatrics I969, 43, n° 3, 377-382.
- I5 - GROSS R.E., FARBER S., MARTIN L.W.
Neuroblastoma sympatheticum.
Study and report of 2I7 cases.
Pediatrics 23; II79, I959.
- I6 - JAMES D.H. Jr et Coll.
Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma
J.A.M.A. I94; I23, I965.
- I7 - KEEGAN J.M., BINNETT H.W. Jr, MARSHALL F.N.,
Role of irradiation therapy in treatment of neuroblastoma
Pediatrics I3, I954, p. 52I.
- I8 - KING R.L., STAROSCH J.P. and BOLANDE R.P.
Neuroblastoma review of 28 cases and presentation of two cases with metastases and long survival.
Amer. J. Roentgen. 85; 733, I96I.
- I9 - KOOP C.E., HERNANDEZ
Neuroblastoma. Experience with I00 cases in children.
Surgery 56, 726-733, I963
- 20 - KRUSE C.A., SNYDER W.H. and CHAFFIRE L.
Reevaluation of neuroblastoma and Wilm's tumor in infants and children
Western J. Surgery 62, 505, I954.
- 2I - OBERKIRCHER O.J., STANBITZ W.J. and PARAMENTER F.J.
A clinical study of neuroblastoma
J. Pediat. 43, I77, I953.

- 22 - OLSEN A.M. and BENNETT S.A.
Congenital neuroblastoma
J. Amer. Med. Wom. Ass. 18, 548, 1963.
- 23 - PEPPER W.
Study of congenital sarcoma of liver and supra renal
Amer. J. M. Sc. 1901, 122, 287-289.
- 24 - PEREZ C.A., PRETTI T.J., ACKERMANN L.V., KULAPONGS, POWERS W.E.
Treatment of malignant sympathetic tumors in children
Pediatrics 1968, vol. 41, 452
- 25 - PINKEL D., PRATT C., HELLON C., JAMES D. Jr, WRAM E.T., OMAR HUSTU H.
Survival of children with neuroblastoma treated with combination chemotherapy.
J. Pediat. vol. 73, 1966, 928.
- 26 - PREASE, CLATWORTHY
Neuroblastoma : evaluation of the treatment of 90 children.
Arch. Surg. 95, 538-545, 1967.
- 27 - REILLY D., NESBIT M.E., KRIVIT W.
Cure of 3 patients who had skeletal metastases in disseminated neuroblastoma.
Pediatrics 1968, 41, n° 1, 47-51.
- 28 - SAVITSKY A., DESPOSITO F.
A survey of american experience with vitamine B 12 therapy of neuroblastoma.
J. Ped. 67, 99-103, July 1965.
- 29 - SCHNEIDER K.M., BECKER J.M., KRASNER I.H.,
Neonatal neuroblastoma
Pediat. 36, sept. 1965, 359-367.
- 30 - SNYDER W.H. Jr, KRUSE C.A., GREAVEY E.M. and CHAFFIN L.
Retroperitoneal tumors in infants and children.
Arch. Surgery 63; 29; 1951.
- 31 - STRAUSS L., DRISCOLL S.G.
Congenital neuroblastoma involving the placenta. Report of two cases.
Pediatrics : 34, Jul. 1964, 23-31.
- 32 - PHURMAN W.G., FORNBACH D.T. and all.
Cyclophosphamide therapy in childhood neuroblastoma
New England J. Med. 270, 1336-1340, 1964.
- 33 - UHLMANN E.M. and VAN ESSEN L.
Neuroblastoma.
Pediatrics 15, 402, 1955.
- 34 - WEINBERG J. and RANDMAN H.M.
Foetal dystocia due to neuroblastoma of the adrenals with metastases to liver
Amer. J. Obstet. Gynec. 46; 440; 1943.

35 - WIEBER DENK J.

Foetal haemic metastasis : an explantation of the Pepper type of metastasis in adrenal neuroblastoma.

British Journal of Cancer II, n° 3; 378-383, 1957.

36 - WITTENBORG, MARTIN H.,

Roentgentherapy in neuroblastoma. A review of 73 cases.

Radiology 1950, t. 54, 679.

